

Mecanismos moleculares de la secreción de insulina

Molecular mechanisms of insulin secretion

Dra. María de los Ángeles Leyva Montero¹ <https://orcid.org/0000-0002-0553-9182>

Dra. Yarimi Rodríguez Moldón¹ <https://orcid.org/0000-0002-7221-1734>

Dra. Raisa Rodríguez Duque¹ <https://orcid.org/0000-0003-3660-954X>

Esp. Silvio Niño Escofet^{2*} <https://orcid.org/0000-0002-4272-7350>

¹Escuela Superior Politécnica de Chimborazo, Ecuador.

²Universidad de Ciencias Médicas de Holguín. Cuba.

*Autor para la correspondencia. Correo electrónico: escofet5555@gmail.com

RESUMEN

Se revisaron los mecanismos moleculares que regulan la síntesis y secreción de la insulina, que constituye la principal hormona anabólica. Se describen las características estructurales y funcionales que permiten a las células β de los islotes de Langerhans responder a los cambios de la glucemia con la secreción correspondiente de insulina. Se citan los secretagogos responsables de su secreción y se explica la secuencia de secreción de insulina estimulada por la glucosa, que es el principal. Se describen las características estructurales y funcionales de los islotes de Langerhans y las células β que les permite controlar la glucemia. Se explican los mecanismos moleculares de la toxicidad a las células β , producida por la hiperglucemia prolongada. Se explica la hipoglucemia originada por algunos fármacos y el alcohol.

Palabras clave: secreción de insulina, fisiología de las células beta, resistencia a la insulina.

ABSTRACT

Insulin is the main anabolic hormone; molecular mechanisms that regulate its synthesis and secretion were reviewed. The structural and functional features that allow the response of Langerhans islets β cells to glycemia changes, with the corresponding insulin secretion, were described. Secretagogues responsible for its secretion are mentioned and the sequence of glucose stimulated insulin secretion, which is the main one, is explained. Langerhans islets and β cells structural and functional features, that allow glycemia control, are described. The molecular mechanisms of the toxic effect on β cells, caused by prolonged hyperglycemia, are explained. Hypoglycemia triggered by some drugs and alcohol is explained.

Keywords: insulin secretion, beta cell physiology, insulin resistance.

Recibido: 13/02/2020.

Aprobado: 01/03/2020.

Introducción

El metabolismo de la glucosa provee el 50% de la energía del organismo. La glucolítica es una vía ancestral, presente desde la temprana evolución de organismos unicelulares. También es una vía universal que realizan todas las células del organismo.⁽¹⁾

Existen múltiples mecanismos que detectan la concentración de glucosa en sangre y controlan vías metabólicas para mantenerla dentro de valores adecuados a las condiciones fisiológicas. Todos ellos afectan de alguna forma la secreción de insulina. Estas características determinan que la glucemia puede variar debido a enfermedades, lo que debe tenerse en cuenta tanto en el diagnóstico como en su tratamiento.

La insulina se descubrió en Toronto en 1921, por Fredrick Banting y Charles Best, con el apoyo y supervisión de John Macleod. Fue purificada por James Collip. La historia de su descubrimiento es legendaria y valió para el otorgamiento del Premio Nobel en 1923. ⁽²⁾

Es la hormona anabólica principal, ya que controla la incorporación de los átomos de carbono provenientes de la dieta en moléculas complejas. Su síntesis, control de calidad, secreción y acción están estrictamente regulados en diferentes órganos. ⁽²⁾

Un ejemplo de cómo se afecta el organismo por la deficiencia de insulina lo constituye la diabetes mellitus tipo 1, descrita en la antigüedad por los médicos egipcios como enfermedad incurable. En aquella época los pacientes fallecían poco tiempo después del diagnóstico. La administración de insulina ha prolongado el tiempo de supervivencia hasta que las complicaciones son severas. ⁽²⁾ La diabetes mellitus tipo 1 es causada por la destrucción autoinmune de las células β de los islotes de Langerhans y continua gradualmente hasta que la deficiencia de insulina es completa. En este punto los pacientes necesitan medir sus niveles de glucemia y ajustar la dosis de insulina correspondiente, para prevenir el acortamiento de la vida. ^(2,3,4,5)

La diabetes mellitus tipo 2 es consecuencia de factores genéticos y ambientales, cuya característica principal es la resistencia a la insulina en el tejido adiposo, músculo e hígado. Se produce inicialmente un aumento compensatorio de la secreción de insulina, seguido de la disminución de la masa de células β , que conlleva a insuficiente secreción de insulina. ^(2,3,4,5,6)

La insulinemia está controlada por precisos mecanismos que comienzan con la síntesis y secreción por las células β del páncreas, su acción en el endotelio vascular y sus funciones en el cerebro, músculo y adipocitos, para ser degradada en el hígado y el riñón. ⁽²⁾

Existe una relación muy marcada entre los mecanismos moleculares que regulan la síntesis y secreción de insulina con la fisiopatología de diversas enfermedades y la administración de fármacos.

El objetivo de la presente revisión fue describir los mecanismos moleculares que regulan la secreción de insulina.

Desarrollo

Se realizó la revisión bibliográfica en PubMed, en idioma inglés, con los descriptores: *insulin secretion*, *beta cell physiology* e *insulin resistance*. La búsqueda abarcó desde el 2000 hasta 2019, en la que se encontraron 870 754 artículos en PubMed. Dicha búsqueda se realizó en diferentes etapas, en las que se seleccionaron las contribuciones más representativas que trataran los aspectos señalados en los descriptores. En la medida que se encontraron aspectos específicos, se buscaron publicaciones que trataran contenidos determinados. Se organizó el contenido secuencialmente y se hizo énfasis en su relación con la clínica.

Secreción de insulina

Los islotes de Langerhans están diseñados para responder a los cambios de la glucemia. Hay aproximadamente un millón de islotes en el páncreas humano y entre todos reciben el 10% del gasto cardíaco.⁽⁷⁾

A esto se añade que como consecuencia de las fenestraciones de los capilares, los islotes reciben diez veces más sangre que las células exocrinas circundantes. Su contacto directo con los capilares les permite medir la concentración de nutrientes en el torrente sanguíneo y responder con la secreción de glucagón o de insulina.^(7,8)

Se ha comprobado que ya a la edad de un año las células beta son funcionalmente maduras, aunque todavía no se ha alcanzado la cantidad total. Su respuesta a la estimulación es similar a la de las células beta del adulto, si bien secretan menor cantidad de insulina, en correspondencia con la menor masa del niño.^(9,10,11)

En el humano la insulina está codificada por un solo gen, presente en el cromosoma 11, controlado por elementos amplificadores y factores de transcripción.⁽²⁾

El páncreas en estado de ayuno secreta alrededor de una unidad por hora, lo que se incrementa de cinco a diez veces con la ingestión de alimentos. El páncreas secreta entre 40 y 50 unidades de insulina diariamente (287 nmol), lo que representa entre 15 y 20% del total de hormona sintetizada en la célula beta. La insulina y el péptido C son secretados en cantidades equivalentes. El procesamiento de proinsulina a insulina es parte de la respuesta secretoria. ^(8,12)

La secreción de insulina por las células beta está regulada por varios mecanismos. Entre los secretagogos que inducen la secreción de insulina se encuentran glucosa, ácidos grasos, aminoácidos, hormonas, incretinas, nucleótidos, gradientes electroquímicos de cationes calcio y potasio, factores acopladores metabólicos y concentración celular de especies reactivas de oxígeno y nitrógeno (ROS/RNS). ^(3,4)

La glucosa es el estímulo más potente y el responsable de la respuesta primaria, ya que este monosacárido constituye la fuente primaria de energía metabólica. De esta forma la concentración de insulina en sangre se comporta de igual forma que la concentración de glucosa. ⁽⁷⁾

Los ácidos grasos de cadena larga en el citosol son responsables de la segunda fase de la secreción de insulina. Esto se debe a que con el aumento del potencial energético celular se inhibe la enzima isocítrico deshidrogenasa del ciclo de Krebs, el citrato es transportado hacia el citosol mediante el sistema de transporte de los ácidos tricarboxílicos y activa la enzima acetil-CoA carboxilasa, que sintetiza malonil-CoA.

El malonil-CoA inhibe la enzima carnitina palmitil transferasa 1, lo que bloquea la entrada de ácidos grasos a la matriz mitocondrial e incrementa su concentración en el citosol. La deprivación de ácidos grasos elimina la secreción de insulina, mientras que su elevación aguda incrementa la

secreción de insulina.^(2,3,13) Se ha comprobado que las células β presentan un receptor de ácidos grasos libres (*free fatty acid receptor* - FFAR).⁽⁸⁾

En un islote normal, la secreción de insulina ocurre de forma pulsátil con un período de 5 a 10 minutos, debido a que hay una retroalimentación positiva, mediada por la enzima fosfofructoquinasa. Esto produce oscilaciones en la síntesis de ATP que influyen sobre los canales de potasio m. Esta secreción pulsátil es importante y se relaciona con oscilaciones en la concentración de Ca²⁺ y el potencial de membrana, que cae de -60 mV a -40 mV, lo que genera un potencial de acción.⁽¹⁴⁾

Mecanismo molecular de la secreción de insulina estimulada por glucosa

La secreción de insulina sigue una secuencia de eventos determinada:⁽¹⁵⁾

1. Entrada de glucosa mediante el transportador de membrana GLUT 2.

La célula beta, especializada en la secreción de insulina, presenta características metabólicas que le permiten realizar esta función de forma efectiva.

Tanto el hígado como la célula beta expresan el transportador Glut2, que presenta baja afinidad por la glucosa (alta Km), lo que es apropiado para la detección de altas concentraciones de glucosa, ya que la glucosa entra a ambos órganos de forma significativa solo cuando hay abundancia en sangre. Este transportador se encuentra en la membrana plasmática independientemente de la insulinemia. Como el hígado recibe la glucosa proveniente del intestino a través de la vena porta, absorbe glucosa antes que el páncreas, que depende del tronco celíaco y la arteria mesentérica superior. Esto actúa como un mecanismo de regulación de la glucemia ante la ingestión de glúcidos.^(2,4,16)

En el hígado y también en la célula beta se expresa la enzima glucoquinasa, que es activa ante concentraciones altas de glucosa y garantiza la fosforilación de toda la glucosa intracelular, que rinde glucosa 6 fosfato, que continua su degradación en la vía glucolítica.

2. Degradación de la glucosa en la vía glucolítica aeróbica, que produce piruvato, el cual se degrada hasta acetil coenzima A, cuyo grupo acetilo se degrada en el ciclo de Krebs.
3. Síntesis de ATP en la mitocondria.
4. Incremento de la relación ATP/ADP.
5. Cierre de los canales de K⁺ dependientes de ATP, lo que desencadena la despolarización de la membrana plasmática.

Uno de los factores que mantienen el potencial de membrana en reposo es la fuga de iones potasio a través de los canales de potasio controlados por ATP. Estos canales tienen la característica única de que son inhibidos por ATP y activados por ADP.

Cuando la concentración intracelular de glucosa en la célula beta disminuye, baja la relación ATP/ADP y se abren los canales, lo que causa hiperpolarización de la membrana plasmática por la salida de los cationes potasio. Esto cierra los canales de calcio dependientes de voltaje y suprime la secreción de insulina. ^(2,4,17,18)

1. Apertura de los canales de Ca²⁺ de tipo L controlados por voltaje, lo que permite la entrada de Ca²⁺.
2. Aumento de la concentración en el citosol de Ca²⁺, que cuando alcanza la concentración umbral desencadena la exocitosis de la insulina.
3. Activación de la exocitosis (proceso secuencial complejo que involucra las proteínas SNARE (*Soluble NSF Attachment Protein Receptor*)).

La célula β de ratón contiene unos 13 000 gránulos de secreción, de los cuales solo 50 a 60 están disponibles para la secreción inmediata, que constituye la primera fase de la secreción de insulina. Cada gránulo contiene unas 200 mil moléculas de insulina. La mayoría de estos gránulos se acumulan en el citosol en un pool de reserva que no está acoplado a la red de proteínas del citoesqueleto asociadas a la membrana plasmática. ^(8,15)

El zinc es necesario para la formación de los cristales de insulina en los gránulos secretorios de las células β y es secretado con la insulina en la exocitosis. También ha sido identificado como

ligando del receptor GPR39 y del canal controlado por ligando LGICZZ. Modula la función de varios canales iónicos y participa en la regulación paracrina de la secreción de glucagón. ^(2,19)

El zinc extracelular incrementa la secreción de insulina, ya que despolariza la membrana, lo que facilita se desencadene el potencial de acción. ⁽¹⁹⁾

Los gránulos de secreción se movilizan al pool listos para la secreción antes de la exocitosis, para lo cual son transportados a la membrana plasmática, primero por los microtúbulos y luego por los microfilamentos del citoesqueleto asociados a la membrana plasmática.

El transporte depende de proteínas que utilizan la energía del ATP, que incluye la v-SNARE (*Soluble NSF Attachment Protein Receptor*) o sinaptobrevina en la membrana de la vesícula secretoria, la t-SNARE o syntaxina en la membrana plasmática, y la SNAP25, que forman una estructura de cuatro alfa hélices de forma tal que tiran de las membranas y desorganizan la bicapa lipídica localmente. Primero se funden las capas externas de las membranas y luego se completa la fusión con las capas internas, lo que permite la salida de la insulina. Luego la proteína NSF (*N-ethylmaleimide-sensitive fusion factor*) separa las proteínas involucradas en el proceso. ^(1,2,10)

Consideraciones fisiopatológicas relacionadas con la secreción de insulina

1. Cuando la homeostasis de la glucosa está alterada (resistencia a la insulina, obesidad), la célula beta está expuesta a elevadas concentraciones de glucosa de forma mantenida. La hiperglicemia provoca la activación de la vía glucolítica en el citosol, que determina el desequilibrio entre la síntesis de enzimas antioxidantes y la producción de ROS. ^(4,15,20)
2. El aumento de ROS daña las células beta mediante la oxidación de los lípidos y el ADN, además de reducir la síntesis de ATP y NADPH, necesarios para la secreción de insulina estimulada por glucosa, y activa la vía ERK (*extracellular-signal-regulated kinases*). Es posible contrarrestar el daño oxidativo producido por los elevados niveles de glucemia mediante la administración de antioxidantes. ^(4,15,20)

3. Agotamiento de las células beta: cuando la hiperglicemia persiste por mucho tiempo, las células beta no pueden responder a la alta concentración de glucosa citoplasmática, porque no puede restablecer sus niveles energéticos, acoplar su maquinaria secretora o la síntesis de proteínas. Se desencadena el mecanismo de apoptosis con disminución de la masa de células beta. Sin embargo, si ocurre un período de reposo, se puede observar la recuperación de las funciones. ^(2,3,15)
4. Aunque la secreción de insulina por las células beta se adapta tanto a cambios agudos o crónicos correspondientes a la demanda metabólica, la alta demanda de insulina lleva finalmente a disfunción y apoptosis de las células beta. Varios estudios señalan la necesidad de períodos de descanso de las células beta para mantener su masa funcionando. Por esta razón el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 está dirigido a la reducción de la carga metabólica, en lugar de estimular la secreción de insulina por las células beta con capacidad funcional disminuida. Esta estrategia permite mantener la secreción de insulina endógena y retardar la progresión de la diabetes. ^(2,4,19)
5. Es importante el control del peso corporal, la sensibilidad a la insulina aumenta como respuesta a la restricción calórica, con lo cual disminuye la secreción de insulina asociado con la disminución de la secreción de leptina y el aumento de la grelina. El incremento del peso corporal produce el efecto contrario. ⁽²¹⁾
6. La producción excesiva de metabolitos derivados de los ácidos grasos, como las ceramidas y lípidos complejos, comprometen la función de las células beta y su viabilidad, lo que se denomina lipotoxicidad. El aumento por largo tiempo de los ácidos grasos no esterificados deprime la secreción de insulina dependiente de glucosa. Este efecto es manifiesto en la obesidad. ^(2,3,15)
7. La secreción de insulina provocada por la administración oral de glucosa es mayor que la producida por administración parenteral, lo que se debe a la secreción de incretinas. Las incretinas son hormonas secretadas por las células endocrinas intestinales pequeñas, después de la ingestión de alimentos, entre las que se encuentran el péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) y el péptido inhibidor gástrico (GIP), que aumentan la sensibilidad a la glucosa por las células beta, al unirse a receptores acoplados a proteínas G para

ambos péptidos, que provoca la síntesis de AMPc a través de la acción de la adenilciclasa. Por este mecanismo potencian la secreción de insulina, aunque no la desencadenan por sí solos. ^(2,8)

8. El mecanismo mediante el cual el AMPc estimula la síntesis de insulina es acción activadora de la proteína quinasa A, que fosforila la proteína CREB (*cAMP response element-binding protein*), que presenta regiones tipo zipper de leucina, lo que la activa para su unión al ADN en la secuencia CRE (*Cyclic AMP response element*).
El promotor del gen de la insulina contiene cuatro secuencias CRE. La unión de la proteína CREB permite la unión de los factores de transcripción y la ARN polimerasa para la transcripción del ARN mensajero de la insulina. La capacidad de las células β de responder rápidamente a las señales celulares se debe a la regulación transcripcional. ^(8,22)
9. Las células beta expresan receptores de insulina, que se ha comprobado regula la proliferación celular, la apoptosis y la transcripción de los genes de la insulina mediante mecanismos autocrinos. ^(5,14)
10. El sistema nervioso central responde a la insulina, que tiene en el líquido cerebroespinal un tercio de la concentración sanguínea. La insulina regula el apetito mediante la disminución de la expresión del péptido similar a Agouti y el neuropéptido Y (orexígenos), mientras que el aumento de expresión de la pro-opiomelanocortina es anorexígena. De esta forma controla la ingestión de glúcidos, que a la vez influye en la glucemia y controla la secreción de incretinas. ^(2,23)
11. Reviste importancia la hipoglucemia inducida por consumo de alcohol, frecuente en pacientes con estado nutricional o función hepática deteriorados, mientras que en sujetos normales no se presenta hipoglucemia, incluso después de intoxicación aguda. ^(24,25)
12. En aproximadamente el 40% de los pacientes de diabetes mellitus tipo 1 se presenta hipoglucemia que no se acompaña de síntomas previos autonómicos, lo que limita el control estricto de la glucemia y reduce la expectativa de vida. La causa es el fallo del sistema autónomo asociado a hipoglucemia, debido a que las hipoglucemias repetidas reducen la secreción de catecolaminas. ⁽²⁶⁾

13. Los antinflamatorios no esteroideos, como el ácido acetil salicílico (ASA), ibuprofeno y ácido flufenámico, reducen la inflamación mediante la inhibición de la enzima cicloxigenasa. Es frecuente que cuando se utilizan conjuntamente con las sulfonilureas se produzcan hipoglucemias, debido a que inhiben los canales de potasio dependientes de ATP. ⁽²⁷⁾
14. Otra causa de hipoglucemia es el bypass bariátrico como tratamiento de la obesidad, lo que se debe a la secreción exagerada de insulina, como consecuencia de la absorción rápida de la glucosa, debido a la modificación anatómica por la cirugía. Este es un efecto provocado por las incretinas. ⁽²⁸⁾
15. El cotrimoxazol se señala como medicamento que produce hipoglucemia mediante la estimulación de las células β , entre 90 a 120 minutos después de ser administrado, aspecto que se debe tener presente al utilizarlo en la terapéutica. ^(29,30)
16. La quinina constituye todavía el medicamento de elección para las formas graves de malaria en los países en desarrollo, principalmente durante el primer trimestre del embarazo en las formas severas de la enfermedad. Es conocida su acción estimuladora de la secreción de insulina, por lo que su administración endovenosa se acompaña por un protocolo de glucosa endovenosa para evitar la posible hipoglucemia. ⁽³¹⁾

Conclusiones

- Los islotes de Langerhans, en especial las células β , están diseñados para responder a los cambios de la glucemia, para lo cual tienen características estructurales y funcionales únicas.
- La glucosa es el secretagogo más potente y el responsable de la respuesta primaria de la secreción de insulina, mayor en el caso de la administración oral de glucosa que la producida por administración parenteral.
- La hiperglucemia prolongada es tóxica para las células β y les produce daño metabólico, lo que desencadena el mecanismo de apoptosis, con disminución de la masa de células beta. Es posible recuperar el estado funcional después de un período de reposo.

- La hipoglucemia se puede presentar ante la administración de diversas drogas, como los anti-inflamatorios no esteroideos, antipalúdicos, antibióticos, medicamentos hipoglucemiantes y el alcohol, causados principalmente por la estimulación de la respuesta de las células β a los fármacos y el daño hepático, en el caso del alcohol.
- Los cambios en el índice de masa corporal modifican el mecanismo de secreción de insulina y su sensibilidad a esta hormona.

Referencias Bibliográficas

1. Rio Bartulos C, Rogers MB, Williams TA, Gentekaki E, Brinkmann H, Cerff R, et al. Mitochondrial Glycolysis in a Major Lineage of Eukaryotes. *Genome Biol Evolut.* 2018[citado 28 /02/2020];10(9):2310-2325. Disponible en:
<https://academic.oup.com/gbe/article/10/9/2310/5061552>
2. Tokarz VL, MacDonald PE, Klip A. The cell biology of systemic insulin function. *J Cell Biol.* 2018 [citado 19 /02/ 2020]; 217(7):2273–2289. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6028526/>
3. Newsholme P, Cruzat V, Arfuso F, Keane K. Nutrient regulation of insulin secretion and action. *J Endocrinol.* 2014[citado 20 /02/2020];221(3):105–120. Disponible en:
<https://joe.bioscientifica.com/view/journals/joe/221/3/R105.xml>
4. Rosa G, Mingrone G, Manco M, V Euthine V, Gniuli D, R Calvani R, et al. Molecular mechanisms of diabetes reversibility after bariatric surgery. *Intern J Obesity.* 2007 [citado 22/02/2020]; 31:1429–1436. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/0803630>

5. Hiriart M, Velasco M, Diaz Garcías CM, Larque C, Sánchez Soto C, Albarado Ibañez A, et al. Pancreatic Beta Cells in Metabolic Syndrome. En: Islets of Langerhans. 2^{da}ed. Suecia: Springer; 2014 [citado 26/02/2020]. Disponible en: https://link.springer.com/referenceworkentry/10.1007/978-94-007-6884-0_27-2#citeas
6. Keller MP, Rabaglia ME, Schueler KL, Stapleton DS, Gatti DM, Vincent M, et al. Gene loci associated with insulin secretion in islets from nondiabetic mice. *J Clin Invest.* 2019[citado 26/02/2020];129(10):4419-4432. Disponible en: <https://www.jci.org/articles/view/129143/pdf>
7. Keane K, Newsholme P. Chapter One - Metabolic Regulation of Insulin Secretion. En: The Pancreatic Beta Cell. Estados Unidos: Elsevier; 2014.[citado 15/02/2019][33 p].Disponible en: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-800174-5.00001-6>
8. Fu Z, Gilbert ER, Liu D. Regulation of Insulin Synthesis and Secretion and Pancreatic Beta-Cell Dysfunction in Diabetes. *Current Diabetes Rev.* 2013[citado 20/02/2020]; 9(1): 25–53. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3934755/>
9. Henquin JC, Nenquin M. Dynamics and regulation of insulin secretion in pancreatic islets from normal young children. *PLoS ONE.* 2016 [citado 20/02/2020]; 11(11). Disponible en: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0165961>
10. Huang C, Walker EM, Dadi PK, Hu R, Xu Y, Zhang W, et al. Synaptotagmin 4 regulates pancreatic β -cell maturation by modulating the Ca²⁺ sensitivity of insulin secretion vesicles. *Dev Cell.* 2018[citado 20/02/2020];45(3):347–361. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5962294/>
11. Bowens L, Rooman I. Regulation of Pancreatic Beta-Cell Mass. *Physiol Rev.* 2005[citado 28 /02/2020];85(4).Disponible en: <https://journals.physiology.org/doi/pdf/10.1152/physrev.00025.2004>

12. Petersen MC, Shulman G. Mechanisms of Insulin Action and Insulin Resistance. *Physiol Rev.* 2018 [citado 28/02/2020];98(4):2133-2223. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6170977/>
13. Roduit R, Nolan C, Alarcon C, Moore P, Barbeau A, Delghingaro Augusto V, et al. Role for the Malonyl-CoA/Long-Chain Acyl-CoA Pathway of Lipid Signaling in the Regulation of Insulin Secretion in Response to Both Fuel and Nonfuel Stimuli. *Diabetes.* 2004 [citado 28/02/2020];53(4):1007-1019. Disponible en: <https://diabetes.diabetesjournals.org/content/53/4/1007.short>
14. Braun M, Ramracheya R, Rorsman P. Autocrine regulation of insulin secretion. *Diabet Obesity Metabol.* 2012 [citado 28/02/2020];14(Suppl 3):143–151. Disponible en: <https://dom-pubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1463-1326.2012.01642.x>
15. Goulley J. Role of BMP signaling and ASNA1 in β -cells.[Tesis].[Suecia]:Umea Center of Molecular Medecine, Umeå University. 2008. 66p. Disponible en: <http://umu.diva-portal.org/smash/get/diva2:142067/FULLTEXT01.pdf>
16. Lieberman M, Peet A. Regulation of enzymes. En: Marks' Basic Medical Biochemistry: A Clinical Approach. 5th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer;2018.[citado 15/05/2019]. [1008]. Disponible en: <https://www.pdfdrive.com/marks-basic-medical-biochemistry-a-clinical-approach-5th-edition-d158491166.html>
17. Jensen MV, Joseph JW, Ronnebaum SM, Burgess SC, Sherry AD, Newgard CB. Metabolic cycling in control of glucose-stimulated insulin secretion. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2008 [citado 22 /02/2020]; 295(6):1287-1297. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2603555/>

18. Huopio H, Shyng SL, Otonkoski T, Nichols CG. KATP channels and insulin secretion disorders. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2002 [citado 20/02/ 2020]; 283(2):207-216. Disponible en: <https://journals.physiology.org/doi/pdf/10.1152/aipendo.00047.2002>
19. Boland BB, Rhodes CJ, Grimsby JS. The dynamic plasticity of insulin production in b-cells. Mol Metab. 2017 [citado 21/02/2020];6(9):958-973. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5605729/>
20. Llanos P, Contreras Ferrat A, Barrientos G, Valencia M, Mears D, Hidalgo C. Glucose-Dependent Insulin Secretion in Pancreatic β -Cell Islets from Male Rats Requires Ca²⁺ Release via ROS-Stimulated Ryanodine Receptors. PLoS ONE. 2015 [citado 26/02/2020];10(6). Disponible en: <https://journals.plos.org/plosone/article/file?type=printable&id=10.1371/journal.pone.0129238>
21. Karschin J, Lagerpusch M, Enderle J, Eggeling B, Müller MJ, Bosy Westphal A. Endocrine Determinants of Changes in Insulin Sensitivity and Insulin Secretion during a Weight Cycle in Healthy Men. PLoS ONE. 2015 [citado 27/02/2020];10(2). Disponible en: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0117865>
22. Van de Velde S, Wiater E, Tran M, Hwang Y, Cole PA, Montminya M. CREB Promotes Beta Cell Gene Expression by Targeting Its Coactivators to Tissue-Specific Enhancers. Mol Cell Biol. 2019 [citado 26/02/2020];39(17). Disponible en: <https://mcb.asm.org/content/39/17/e00200-19>
23. Filippi BM, Mighiu PI, Lam TK. Is Insulin Action in the Brain Clinically Relevant? Diabetes. 2012 [citado 26/02/2020];61(4):773-775. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3314359/>
24. Steiner JL, Crowell KT, Lang CH. Impact of Alcohol on Glycemic Control and Insulin Action. Biomolecules. 2015 [citado 26/02/2020];5(4):2223-2246. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2218-273X/5/4/2223>

25. Vihonen H, Kuisma M, Nurmi J. Hypoglycaemia without diabetes encountered by emergency medical services: a retrospective cohort study. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 2018 [citado 27/02/2020]; 26(1):12. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5796568/>
26. Martín Timón I, Cañizo Gómez FJ. Mechanisms of hypoglycemia unawareness and implications in diabetic patients. *World J Diabetes.* 2015 [citado 26 /02/202];6(7):912-926. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4499525/>
27. Li J, Zhang N, Ye B, Ju W, Orser B, Fox J, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs increase insulin release from beta cells by inhibiting ATP-sensitive potassium channels. *Br J Pharmacol.* 2007 [citado 26 /02/2020];151(4):483-493. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2013967/>
28. Salehi M, Vella A, McLaughlin T, Patti ME. Hypoglycemia After Gastric Bypass Surgery: Current Concepts and Controversies. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018 [citado 27/02/2020];103(8):2815-2826. Disponible en: <https://academic.oup.com/jcem/article/103/8/2815/4991903>
29. Conley TE, Mohiuddin A, Naz N. Severe cotrimoxazole induced hypoglycaemia in a patient with microscopic polyangiitis. *BMJ Case Rep.* 2017 [citado 27/02/2020]; 2017. Disponible en: <https://casereports.bmj.com/content/2017/bcr-2016-218976>.
30. Kenteu B, Noubiap JJ, Etoa MC, Azabji Kenfack M, Dehayem M, Sobngwi E. Acute glycaemic effects of co-trimoxazole at prophylactic dose in healthy adults. *BMC Endocr Disord.* 2016 [citado 27 /02/2020]; 16(1):62. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5143444/>
31. Njomatchoua AC, Tankeu AT2, Sobngw E, Mbanya JC. Glycemic efects of quinine infusion in healthy volunteers. *BMC Res Notes.* 2017 [citado 27/02/2020]; 10(1). Disponible en: <https://bmcresnotes.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13104-017-2744-0>

Conflicto de intereses

Los autores no presentan conflictos de intereses.



Esta obra está bajo una [licencia de Creative Commons Reconocimiento-No Comercial 4.0 Internacional](#).