

Cambios en los islotes pancreáticos maternos después de la lactancia

Changes in maternal pancreatic islets after lactation.

Gustavo Canul Medina,¹ Leticia Riverón Negrete,¹ Karina Pastén Hidalgo,² Paulina Morales Castillo,¹ Francisco García Vázquez,³ Cristina Fernández Mejía¹

Resumen

Los islotes pancreáticos se adaptan ante diferentes demandas metabólicas y cambios hormonales a través de la modificación en su tamaño y secreción hormonal. Existe poca información acerca de los islotes pancreáticos maternos y el metabolismo de la glucosa materna después de la lactancia. Nuestro equipo de trabajo examinó la morfología de los islotes maternos y la homeostasis de la glucosa después de la lactancia en ratones de la cepa C57BL/6. Después de la lactancia, se encontró un incremento en el tamaño de los islotes y la proliferación de los islotes materno. También se modificó la secreción de insulina, tolerancia a la glucosa y sensibilidad a la insulina. Estos resultados abren un nuevo campo de oportunidades para la identificación de moléculas y mecanismos que participen en estos procesos y que ayuden en el desarrollo de estrategias para combatir la diabetes.

PALABRAS CLAVE: Islotes pancreáticos maternos; poslactancia; tolerancia a la glucosa; sensibilidad a la insulina; serotonina.

Abstract

Pancreatic islets adapt to metabolic requirements and the hormonal milieu by modifying their size and hormone secretions. This study investigated maternal islet morphology and glucose homeostasis after lactation in C57BL/6 mice. After lactation, rapid increases in the islets' area and islet-cell proliferation were found. These changes were accompanied by modifications in glucose-induced insulin secretion, glucose tolerance and insulin sensitivity. These results open up new opportunities to identify molecules and mechanisms participating in these processes, which will help in developing strategies to combat diabetes.

KEYWORDS: Maternal pancreatic islets; postlactation; glucose tolerance; insulin sensitivity; serotonin.

¹ Unidad de Genética de la Nutrición, Instituto de Investigaciones Biomédicas, Universidad Nacional Autónoma de México/Instituto Nacional de Pediatría.

² Cátedra CONACYT, Instituto Nacional de Pediatría.

³ Laboratorio de Inmunología y Alergia, Departamento de Análisis Clínicos y Estudios Especiales, Instituto Nacional de Pediatría.

Correspondencia

Gustavo Canul Medina
gustavo.canul.medina@gmail.com

Este artículo debe citarse como:

Canul Medina G, Riverón Negrete L, Pastén Hidalgo K, Morales Castillo P, García Vázquez F, Cristina Fernández Mejía C. Cambios en los islotes pancreáticos maternos después de la lactancia. Acta Pediatr Méx 2024; 45 (Supl 3): S20-S26.

INTRODUCCIÓN

Páncreas endócrino

El páncreas es una glándula mixta constituida tanto por tejido exocrino y endocrino. La parte endocrina del páncreas la conforman los islotes pancreáticos (islotes de Langerhans) que representan entre el 1-5% del volumen total del páncreas y regulan la homeostasis de la glucosa a través de la secreción de diversas hormonas, como por ejemplo: células beta (β) sintetizan y secretan insulina, y células alfa (α) sintetizan y secretan glucagón.¹ En humanos, aproximadamente el 55% de las células del islote la conforman células beta y en ratón entre el 70-80% son células-beta.^{2,3}

Plasticidad de los islotes pancreáticos

Las células beta pancreáticas tienen la capacidad de cambiar su tamaño y función, lo que les otorga una notable "plasticidad" para adaptarse a diversas demandas metabólicas y fluctuaciones hormonales.⁴ Durante la gestación, lactancia y poslactancia, las células beta maternas se adaptan a las necesidades cambiantes de insulina mediante ajustes en su tamaño y secreción de insulina.⁵ Estos cambios están influenciados por el control hormonal en respuesta a las modificaciones fisiológicas propias de estas etapas.

Cambios en los islotes pancreáticos maternos durante la gestación y lactancia

Durante la gestación y lactancia, se producen importantes cambios morfológicos y funcionales en diversos tejidos maternos incluyendo los islotes pancreáticos.⁶ En la gestación, los islotes pancreáticos maternos incrementan su tamaño y secreción de insulina y como respuesta fisiológica a la resistencia a la insulina.⁷⁻¹¹ Diversos experimentos revelan que la prolactina, lactógeno placentario y serotonina son responsables de estas modificaciones sobre los islotes y células

beta.^{7,10,12,13} Durante la lactancia, la necesidad de producir leche materna en las glándulas mamarias conlleva modificaciones que garanticen el suministro de minerales: ⁶ por ejemplo las células beta reducen su proliferación e incrementa la apoptosis^{14,15} y se reduce la secreción de insulina.^{16,17} Se ha propuesto que los glucocorticoides, prolactina, oxitocina, serotonina entre otras moléculas, podrían estar involucrados en los mecanismos de involución de las células beta durante la lactancia, disminución de la secreción de insulina y proliferación celular, así como incremento de la apoptosis en los islotes pancreáticos maternos.^{18,19}

Cambios en los islotes pancreáticos maternos durante la poslactancia

Hasta la fecha, solo un artículo había documentado que después de la lactancia los islotes pancreáticos maternos no presenta ningún cambio.¹⁴ Por ello, nuestro grupo de investigación de la *Unidad de Genética de la Nutrición en la Torre de Investigación del Instituto Nacional de Pediatría (INP)*, se dio a la tarea investigar en un modelo murino si realmente después de la lactancia no existían cambios morfo-funcionales en los islotes pancreáticos materno a pesar de los diversos cambios hormonales y cambios que acontecen en otros tejidos después de finalizado este periodo. En nuestro estudio encontramos que el tamaño y la masa de los islotes maternos, así como el número de células beta se incrementan después de la lactancia a través del incremento en la proliferación de las células que conforman los islotes pancreáticos **Figuras 1 y 2.**

Cambios en la homeostasis de la glucosa materna

Nuestro grupo de trabajo también reveló que después del destete, se incrementó la tolerancia a la glucosa materna y disminuyó de manera gradual y transitoria la sensibilidad a la insulina materna **Figura 3A y 3C.** Asimismo, la secreción

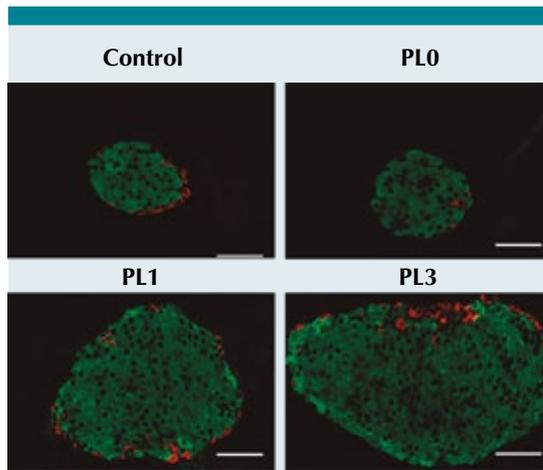


Figura 1. Islote pancreático representativo de ratones control (C), día del destete (PL0), día 1 (PL1) y tres (PL3) de poslactancia. Insulina (verde) y glucagón (rojo). Escala 50 μ m.

materna de insulina *in vivo* y las concentraciones de insulina materna en ayuno se incrementaron al día tres posterior al cese de la lactancia **Figura 3C y 3G**.

Efecto de la post-lactancia sobre el contenido de serotonina en las células-beta maternas

La serotonina es una molécula sintetizada por los islotes pancreáticos y que participa en la proliferación de las células beta y regulación en la secreción de insulina durante la gestación¹³. Después de la lactancia, observamos que los islotes maternos presentan pocas células positivas a serotonina comparado con lo observado durante la gestación, el cual utilizamos como control positivo. **Figura 4**

DISCUSIÓN

Durante la gestación y lactancia, las modificaciones hormonales maternas participan en los cambios metabólicos y morfológicos que favorecen el crecimiento, desarrollo y maduración del embrión, feto y el lactante. En estos periodos,

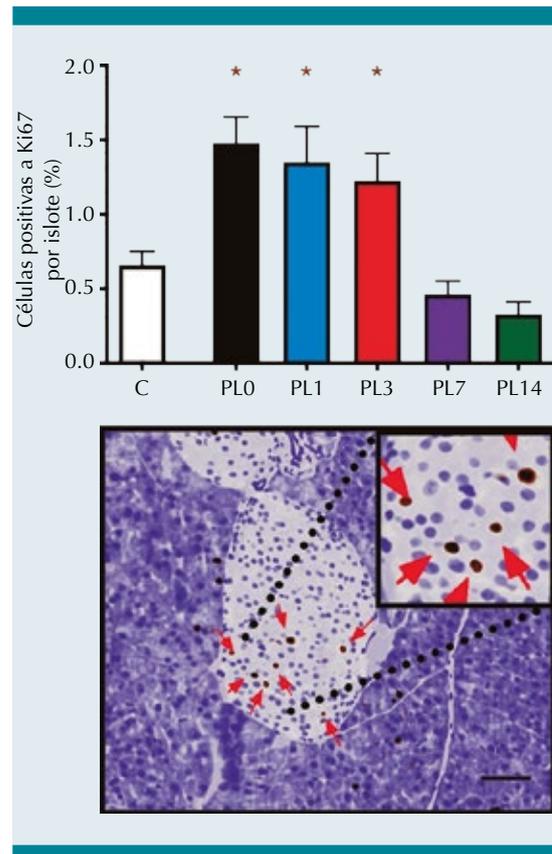


Figura 2. Proliferación de los islotes pancreáticos maternos en el grupo control (barra blanca), día del destete (PL0); y día 1 (PL1), 3 (PL3), 7 (PL7), y 14 (PL14) de poslactancia. * $p < 0.05$; Imagen representativas islote pancreático al día 3 poslactancia en proliferación.

se presentan modificaciones en la homeostasis de la glucosa y tamaño de los islotes pancreáticos maternos y células-beta.^{9,10,14,20-23} Hasta el momento, no se tenía conocimiento acerca de posibles modificaciones en los islotes pancreáticos maternos ni en el metabolismo de la glucosa después de finalizada la lactancia.

En 1983, Marynissen y su equipo llevaron a cabo un análisis de los islotes pancreáticos maternos en ratas diez días después de la lactancia, no encontrando modificaciones en el tamaño de los islotes maternos entre el día del destete

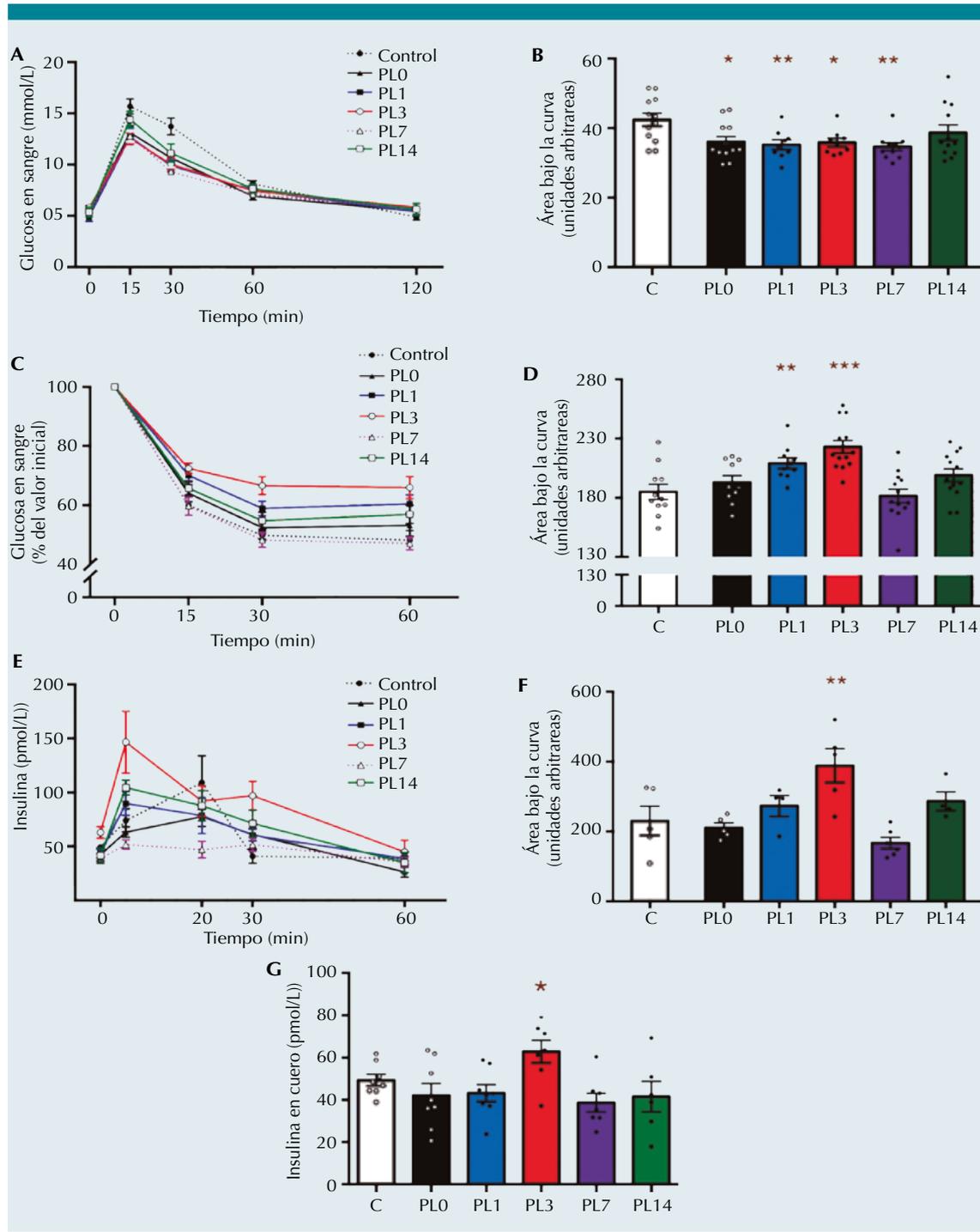


Figura 3A y 3B. Curva de tolerancia a la glucosa. **3C y 3D:** curva de tolerancia a la insulina. **3E y 3F:** secreción de insulina in vivo. **3G** concentraciones de insulina materna en ayuno. Control (barra blanca), día del destete (PL0); y día 1 (PL1), 3 (PL3), 7 (PL7), y 14 (PL14) de poslactancia. * $p < 0.05$; ** $p < 0.005$; *** $p < 0.0005$.

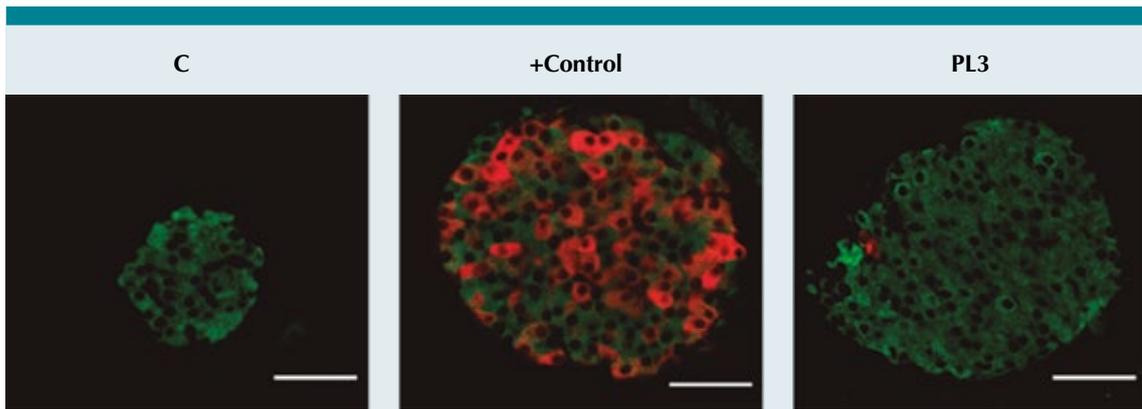


Figura 4. Contenido de serotonina (rojo) en los islotes pancreáticos (insulina: verde) en ratones control, día 14 de gestación (G14) y día 3 (PL3) de poslactancia.

y los diez días posteriores al término de la lactancia. En nuestro estudio, realizado en ratones, no observamos diferencias en el tamaño de los islotes maternos el día 14 después de la lactancia (datos no presentados) en comparación con el día del destete. Sin embargo, en intervalos temporales más cortos después del destete, nuestro estudio logró identificar por primera vez cambios en el tamaño de los islotes pancreáticos maternos, así como modificaciones en la regulación de la glucosa, la sensibilidad a la insulina y secreción de insulina. Es probable que en los días inmediatamente posteriores al destete, la madre experimente ajustes en la regulación de la glucosa para favorecer la formación de osteoblastos,²⁴ ya que la glucosa es una importante fuente de energía para la remineralización ósea.^{24,25}

Dado que la síntesis y liberación de serotonina en los islotes pancreáticos participa en el incremento de la secreción de insulina y la proliferación de los islotes maternos durante la gestación,^{13,26,27} al analizar la serotonina en los islotes maternos después del destete, encontramos poca cantidad de serotonina en los islotes

maternos. Son necesarios más estudios que revelen los mecanismos, hormonas y/o moléculas maternas que podrían estar participando en la expansión de los islotes maternos y cambios en el metabolismo de la glucosa después de la lactancia.

CONCLUSIÓN

Después de la lactancia, los islotes pancreáticos maternos atraviesan por cambios morfológicos y la homeostasis de la glucosa se modifica en conjunto con un incremento en la secreción de insulina. Los hallazgos encontrados en nuestro trabajo aportan evidencia inédita de un nuevo periodo fisiológico en el cual se presenta un incremento en el tamaño de las células beta y secreción de insulina, lo que abre una amplia ventana de oportunidades para identificar nuevas moléculas y mecanismos implicados en estos procesos. Estos conocimientos brindarán apoyo en la comprensión y el desarrollo de posibles fármacos para la prevención y tratamiento de la diabetes, el cual representa un importante problema de salud pública mundial. **Figura 5**

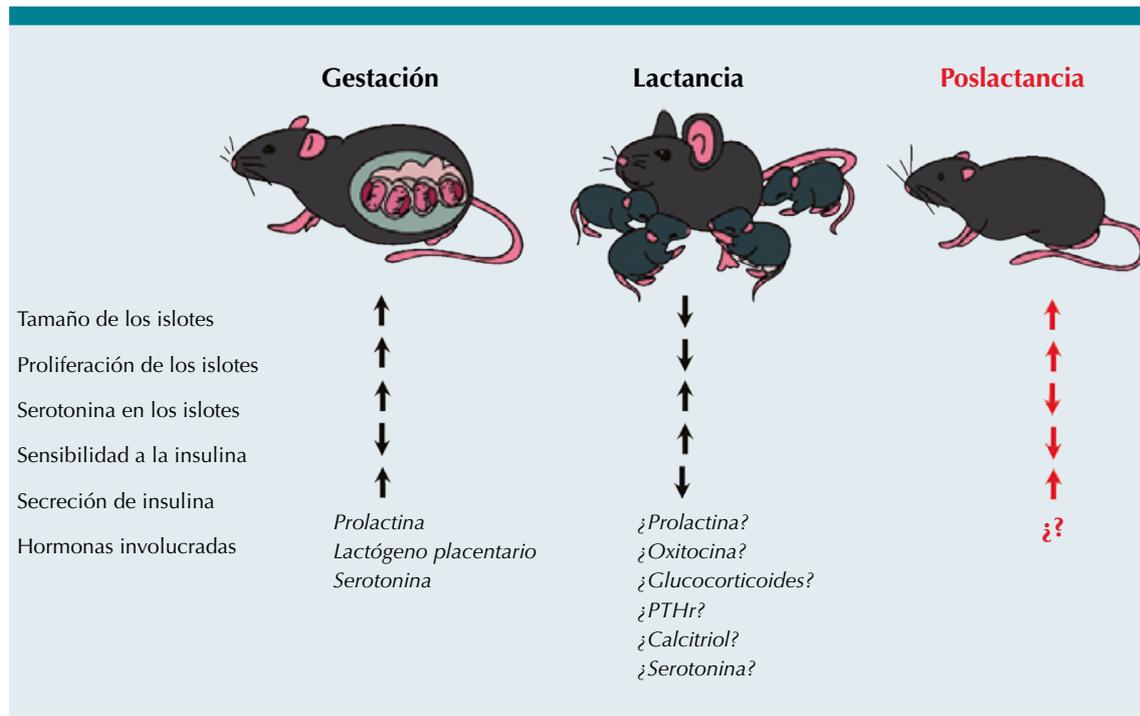


Figura 5. Cambios temporales maternos durante la gestación, lactancia y poslactancia.

REFERENCIAS

- Kim SK, Hebrok M. Intercellular signals regulating pancreas development and function. *Genes Dev.* 2001;15:111–27. PMID: 11157769
- Bouwens L, Rooman I. Regulation of pancreatic beta-cell mass. *Physiol Rev.* 2005;85:1255–70.
- Lazo-De-La-Vega-Monroy ML. Beta-Cell Function and Failure in Type 1 Diabetes. En: Fernandez-Mejia C, Wagner D, editores. Rijeka: InTech; 2011. p. Ch. 5.
- Matveyenko A V, Veldhuis JD, Butler PC. Adaptations in pulsatile insulin secretion, hepatic insulin clearance, and beta-cell mass to age-related insulin resistance in rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab* [Internet]. 2008/07/31. 2008;295(4):E832–E841.
- Bernard-Kargar C, Ktorza A. Endocrine pancreas plasticity under physiological and pathological conditions. *Diabetes.* 2001;50 Suppl 1:S30-5. PMID: 11272194
- Canul G, Fernandez C. Morphological, hormonal, and molecular changes in different maternal tissues during lactation and post-lactation. *The Journal of Physiological Sciences.* 2019;69:825–835.
- Parsons JA, Brelje TC, Sorenson RL. Adaptation of islets of Langerhans to pregnancy: increased islet cell proliferation and insulin secretion correlates with the onset of placental lactogen secretion. *Endocrinology* [Internet]. 1992;130(3):1459–1466.
- Rieck S, Kaestner KH. Expansion of beta-cell mass in response to pregnancy. *Trends in Endocrinology and Metabolism* [Internet]. 2009/12/18. 2010;21(3):151–158.
- Nielsen JH. Beta cell adaptation in pregnancy: a tribute to Claes Hellerström. *Upsala Journal of Medical Sciences.* 2016;121:151–4.
- Baeyens L, Hindi S, Sorenson RL, German MS. β -Cell adaptation in pregnancy. *Diabetes, Obesity and Metabolism.* 2016;18:63–70. PMID: 27615133
- Green IC, Taylor KW. Effects of pregnancy in the rat on the size and insulin secretory response of the islets of langerhans. *J Endocrinol* [Internet]. 1972 ago 1;54(2):317–325.
- Sorenson RL, Brelje TC. Adaptation of islets of Langerhans to pregnancy: β -cell growth, enhanced insulin secretion and the role of lactogenic hormones. *Hormone and Metabolic Research.* 1997;29:301–7.
- Kim H, Toyofuku Y, Lynn FC, Chak E, Uchida T, Mizukami H, et al. Serotonin regulates pancreatic beta cell mass during pregnancy. *Nature Medicine.* 2010;16:804–8.
- Marynissen G, Aerts L, Van Assche F. The endocrine pancreas during pregnancy and lactation in the rat. *Journal of Developmental Physiology.* 1983;5:373–81.

15. Scaglia L, Smith FE, Bonner-Weir S. Apoptosis contributes to the involution of beta cell mass in the post partum rat pancreas. *Endocrinology* [Internet]. 1995;136(12):5461–5468.
16. Hubinont CJ, Dufrane SP, Garcia-Morales P, Valverde I, Sener A, Malaisse WJ. Influence of lactation upon pancreatic islet function. *Endocrinology* [Internet]. 1986;118(2):687–694.
17. Hubinont CJ MW. Lactation-induced changes in calcium handling by rat pancreatic islets. *J Dev Physiol*. 1987;9:31–9.
18. Weinhaus AJ, Bhagroo N V, Brelje TC, Sorenson RL. Dexamethasone Counteracts the Effect of Prolactin on Islet Function: Implications for Islet Regulation in Late Pregnancy. *Endocrinology* [Internet]. 2000;141(4):1384–1393. Recuperado a partir de: <http://endo.endojournals.org/content/141/4/1384.abstract>
19. Anhe GF, Nogueira TC, Nicoletti-Carvalho JE, Lellis-Santos C, Barbosa HC, Cipolla-Neto J, et al. Signal transducer and activator of transcription 3-regulated sarcoendoplasmic reticulum Ca²⁺-ATPase 2 expression by prolactin and glucocorticoids is involved in the adaptation of insulin secretory response during the peripartum period. *J Endocrinol* [Internet]. 2007;195(1):17–27. Recuperado a partir de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17911393> PMID: 17911393
20. Burnol AF, Ferre P, Leturque A, Girard J. Effect of insulin on in vivo glucose utilization in individual tissues of anesthetized lactating rats. *The American Journal of Physiology*. 1987;252:E183-8.
21. Burnol AF, Leturque A, Ferre P, Kande J, Girard J. Increased insulin sensitivity and responsiveness during lactation in rats. *The American Journal of Physiology*. 1986/11/01. 1986;251(5 Pt 1):E537-41.
22. Marynissen G, Malaisse WJ, Van Assche FA. Ultrastructural changes of the pancreatic β -cell and the insulin secretion by islets from lactating and non-lactating rats. *Journal of Developmental Physiology*. 1985;7:17–23.
23. Baaziz N, Curry DL. Synthesis-secretion coupling of insulin: effect of pregnancy and lactation. *Pancreas* [Internet]. 1993/05/01. 1993;8(3):316–324.
24. Miller SC, Anderson BL, Bowman BM. Weaning initiates a rapid and powerful anabolic phase in the rat maternal skeleton. *Biology of Reproduction*. 2005;73:156–62.
25. Wei J, Shimazu J, Makinistoglu MP, Maurizi A, Kajimura D, Zong H, Takarada T, Lezaki T, Pessin JE, Hinoi E, Karsenty G. Glucose Uptake and Runx2 Synergize to Orchestrate Osteoblast Differentiation and Bone Formation. *Cell*. 2015;161:1576–1591.
26. Kim K, Oh CM, Ohara-Imaizumi M, Park S, Namkung J, Yadav VK, Tamarina NA, Roe MW, Philipson LH, Karsenty G, Nagamatsu S, German MS, Kim H. Functional role of serotonin in insulin secretion in a diet-induced insulin-resistant state. *Endocrinology*. 2015;156:444–52.
27. Schraenen a, Lemaire K, de Faudeur G, Hendrickx N, Granvik M, Van Lommel L, Mallet J, Vodjdani G, Gilon P, Binart N, in't Veld P, Schuit F. Placental lactogens induce serotonin biosynthesis in a subset of mouse beta cells during pregnancy. *Diabetologia* [Internet]. 2010 dic [citado 2011 feb 5];53(12):2589–99.