



Revisión

Papel de la serotonina periférica en la secreción de insulina y la homeostasis de la glucosa

Luis Rodrigo Cataldo^{1,2a}, Víctor Antonio Cortés¹, José Eduardo Galgani^{1,3b}, Pablo Roberto Olmos¹ y José Luis Santos^{1c}

¹Departamento de Nutrición, Diabetes y Metabolismo. Pontificia Universidad Católica de Chile. ²Facultad de Medicina, Universidad de los Andes, Chile. ³UDA-Ciencias de la Salud, Carrera de Nutrición y Dietética. Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile. ^aBioquímico, MSc. Estudiante de Doctorado. Universidad de los Andes. ^bNutricionista, PhD. ^cBiólogo, PhD MSc. Chile.

Resumen

La función más conocida de la serotonina (5-Hidroxi-triptamina, 5HT) se refiere a su acción en el Sistema Nervioso Central (SNC). Sin embargo, la mayoría de la 5HT corporal se genera periféricamente, principalmente en las células enterocromafines del intestino. Se ha descrito que la célula β -pancreática posee un sistema serotoninérgico propio que le permite sintetizar, almacenar, secretar y responder a la 5HT extracelular a través de sus receptores, de los que se conocen numerosos subtipos agrupados en 7 familias (Htr1-7). Interesantemente, la 5HT se libera conjuntamente con la insulina y sólo recientemente se ha descifrado parte de su significado biológico, que incluiría una compleja combinación de efectos intra y extracelulares que eventualmente podrían jugar un papel en la regulación de la secreción de esta hormona. De forma fisiológica, la expresión de las enzimas involucradas en la síntesis de 5HT y de sus receptores se modifica marcadamente en células β durante la gestación, en coincidencia con un incremento en el potencial secretor de insulina (vía la acción del receptor ionotrópico Htr3a) y un aumento en la masa de células β (vía la acción de receptores Htr1d y Htr2b). En otros tejidos, se ha sugerido que la 5HT procedente del intestino promueve la gluconeogénesis hepática y la lipólisis en adipocitos durante el ayuno, por medio de su acción sobre el receptor Htr2b. En conjunto, estos hallazgos sugieren que la 5HT periférica podría tener un rol importante en la homeostasis de la glucosa por medio de la expresión y activación diferencial de receptores de superficie en células clave, tales como hepatocitos, adipocitos y células β -pancreáticas.

(Nutr Hosp. 2014;30:498-508)

DOI:10.3305/nh.2014.30.3.7531

Palabras clave: Serotonina. Diabetes. Células beta-pancreáticas. Secreción de insulina.

Correspondencia: José Luis Santos.
Departamento de Nutrición, Diabetes y Metabolismo.
Edificio de Gastroenterología.
Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.
Alameda 340, Santiago.
E-mail: jsantos@med.puc.cl

Recibido: 21-IV-2014.
Aceptado: 18-VI-2014.

Abstract

ROLE OF PERIPHERAL SEROTONIN IN THE INSULIN SECRETION AND GLUCOSE HOMEOSTASIS

The most studied roles of serotonin (5-hydroxytryptamine, 5HT) have been related to its action in the Central Nervous System (CNS). However, most of 5HT is produced outside the CNS, mainly in the enterochromaffin cells of the gut. Additionally, other tissues such as the endocrine pancreas, particularly β -cells, have its own serotonin system able to synthesize, secrete and respond to extracellular 5HT through cell surface receptors subtypes that have been grouped in 7 families (HTR1-7). Interestingly, 5HT is stored in granules and released together with insulin from β -cells and its biological significance is likely a combination of intra and extracellular actions. The expression of enzymes involved in 5HT synthesis and their receptors varied markedly in β -pancreatic cells during pregnancy, in parallel with an increase in their insulin secretion potential (probably through the action of Htr3a) and an increase in β -cell mass (through the action of Htr2b and Htr1d). In addition, it has been suggested that gut-derived 5HT may promote hepatic gluconeogenesis during prolonged fasting through Htr2b receptor. Taken together, these findings suggest that peripheral 5HT plays an important role in the regulation of glucose homeostasis through the differential expression and activation of 5-HT membrane receptors on the surface of hepatocytes, adipocytes and pancreatic β -cells.

(Nutr Hosp. 2014;30:498-508)

DOI:10.3305/nh.2014.30.3.7531

Key words: Serotonin, diabetes, pancreatic beta cells (o pancreatic β cells), insulin secretion.

Listado de Abreviaturas

5HT: 5-hidroxitriptamina, serotonina.
5HTP: L-5-hidroxitriptófano.
TPH2: Triptófano hidroxilasa isoforma 2.
TPH1: Triptófano hidroxilasa isoforma 1.
Ddc: L-Dopa Decarboxilasa.
SNC: Sistema Nervioso Central.
SNE: Sistema Nervioso Entérico.
TDO: Triptófano 2,3-Dioxigenasa.
IDO: Indolamina 2,3-Dioxigenasa.
TTGO: Test de Tolerancia a la Glucosa Oral.
5-HIAA: Ácido 5-hidroxiindolacético.
SERT: Transportador de membrana de serotonina.
VMAT1/2: Transportador Vesicular de Monoaminas isoforma 1/2.
Htr: Receptor de Hidroxitriptamina.
ARN: Ácido Ribonucleico.
AADC: Decarboxilasa de Aminoácidos Aromáticos.
LAAT: Transportador de Aminoácidos tipo L.
PKC: Proteína Quinasa C.
PLC: Fosfolipasa C.
AC: Adenilato Ciclasa.
PIP2: Fosfatidil Inositol bifosfato.
IP3: Inositol Trifosfato.

Introducción

La serotonina (5-hidroxitriptamina o 5HT) es una monoamina derivada del aminoácido esencial Triptófano (figura 1). La primera reacción en la síntesis de 5HT es catalizada por la enzima Triptófano Hidroxilasa, que convierte L-triptófano en L-5-hidroxitriptófano (5HTP). En el año 2003, se descubrió una segunda isoforma de Tph llamada Tph2 (en humanos, TPH2), cuya expresión está restringida casi exclusivamente a neuronas, mientras que Tph1 (antes llamada simplemente Tph) se expresa en tejidos no neuronales¹. La segun-

da reacción biosintética está catalizada por la enzima L-Dopa Decarboxilasa (Ddc), que transforma 5HTP en 5HT. Esta enzima también participa en la síntesis de catecolaminas, al transformar L-Dopa en dopamina¹. La ruta de síntesis de 5HT está muy conservada durante la evolución, desde la aparición de la Tph por duplicación del gen de la Tirosina Hidroxilasa hace 450 millones de años². Se ha detectado la presencia de 5HT en el cigoto del ratón y se piensa que esta monoamina se encuentra en prácticamente todos los organismos eucariontes multicelulares². En el Sistema Nervioso Central (SNC), la 5HT es sintetizada en las neuronas del núcleo del rafe del tronco encefálico, conectando desde allí con múltiples áreas encefálicas, afectando funciones tan diversas como el ánimo, memoria, agresividad, miedo, sueño, apetito, adicciones y comportamiento sexual³.

Aunque la mayor parte de la literatura sobre 5HT se ha focalizado en su acción sobre el SNC, se estima que la gran mayoría de la 5HT corporal se encuentra fuera del SNC, siendo producida principalmente en las células enterocromafines del intestino³. Estas células, que expresan Tph1, producen 5HT a partir de triptófano frente a estímulos mecánicos o químicos como los que ocurren durante la ingesta de alimentos^{4,5}. Una pequeña proporción de 5HT en el intestino se sintetiza también en las neuronas del plexo mioentérico del Sistema Nervioso Entérico (SNE) que expresan Tph2 al igual que las neuronas del SNC, cumpliendo un papel fundamental en la motilidad intestinal⁶. Adicionalmente, se han descrito sistemas microserotoninérgicos fuera del SNC y en tejidos extra-intestinales, que se caracterizan por tener la capacidad de sintetizar, almacenar, secretar y responder a la 5HT extracelular a través de sus receptores, de los que se conocen numerosos subtipos expresados en diferentes tejidos⁶.

En esta revisión, se discute la acción de la 5HT periférica (fuera del sistema nervioso central) sobre la homeostasis de la glucosa y la secreción de insulina, así como su posible implicancia para la diabetes mellitus

Fig. 1.—Biosíntesis de la Serotonina (5-hidroxitriptamina o 5HT).

El aminoácido esencial L-triptófano es hidroxilado en el carbono 5 del anillo aromático por la enzima de etapa limitante de la síntesis de 5HT, Triptófano Hidroxilasa 1 (neuronal, codificada por el gen TPH1 en humanos) o Triptófano Hidroxilasa 2 (fuera del sistema nervioso central, enzima codificada por el gen TPH2 en humanos). Esta reacción requiere de tetrahidrobiopterina como cofactor. El producto de esta reacción, 5-hidroxitriptófano, es posteriormente decarboxilado por la enzima Dopa Decarboxilasa, (DDC), que también cataliza la reacción que transforma L-Dopa en dopamina. Dada su capacidad de transformar diferentes aminoácidos en sus correspondientes aminas, esta enzima también es llamada de forma más correcta, Decarboxilasa de Aminoácidos Aromáticos (AADC), requiriendo piridoxal-fosfato como cofactor. El producto final de la reacción de la enzima AADC en esta ruta es la 5-hidroxitriptamina (5HT), también conocida como serotonina.

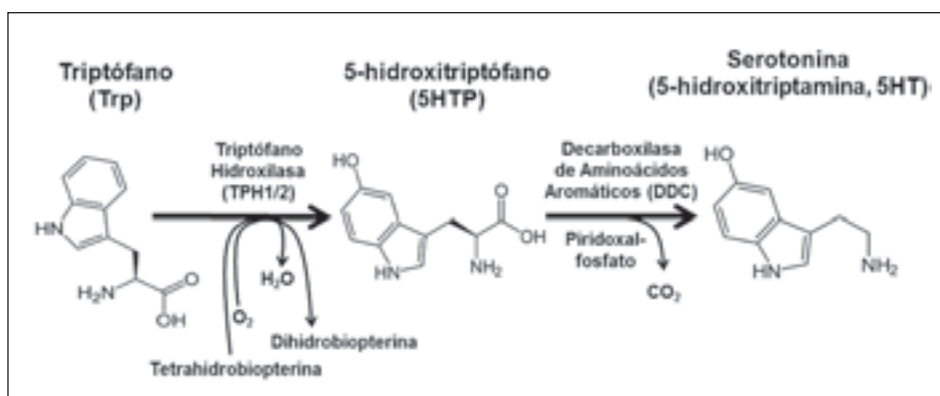
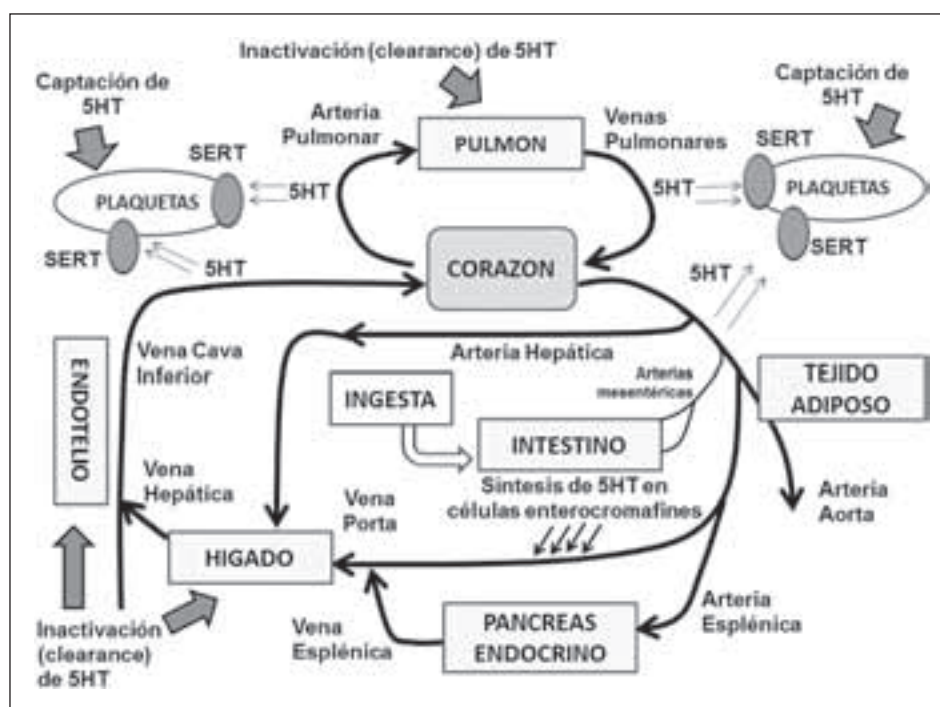


Fig. 2.—Esquema de la Distribución de 5HT fuera del sistema nervioso central.

La serotonina (5HT) se sintetiza en las células enterocromafines del intestino a partir del aminoácido esencial L-triptófano por la acción de las enzimas TPH2 y AADC. Una vez sintetizada tras episodios de comida, la 5HT es captada e inactivada (o “aclarada”) por el propio epitelio intestinal, el endotelio, el hígado y el pulmón, siendo el remanente de 5HT en el plasma captado por las plaquetas, que lo almacenan en los llamados gránulos densos. La inmensa mayoría de la 5HT circulante se encuentra almacenado en las plaquetas, que pueden captar 5HT, pero no pueden sintetizarla. Dado la extensiva captación e inactivación de 5HT en el periodo postprandial, es improbable que 5HT pueda actuar directamente sobre la célula β como una señal de ingesta. En este sentido, se han descrito diversos sistemas microserotoninérgicos fuera del sistema nervioso central y fuera del intestino, que son capaces de sintetizar, almacenar, secretar y responder a la 5HT extracelular a través de sus receptores. Uno de estos sistemas es la propia célula β de páncreas endocrino. Otro sistema microserotoninérgico fuera de sistema nervioso central está representado en el tejido adiposo.



tipo 2 y la diabetes gestacional. Además, elaboramos la hipótesis por la que la modificación en el perfil de receptores de 5HT expresados en distintos estados fisiológicos como la gestación y el ayuno, regula la acción de 5HT, teniendo un efecto importante sobre la homeostasis de la glucosa al actuar en órganos tales como el hígado, el intestino, el tejido adiposo y el páncreas endocrino.

Distribución de la 5HT fuera del Sistema Nervioso Central

La 5HT formada en las células enterocromafines de la mucosa intestinal es secretada hacia el torrente sanguíneo entero-portal donde es incorporada y metabolizada inicialmente por el propio epitelio intestinal, e inactivada fundamentalmente por el hígado y el pulmón^{5, 7, 8} (figura 2). La 5HT remanente es incorporada y almacenada en los gránulos densos de las plaquetas, que es secretada durante la activación plaquetaria y que juega un cierto papel en promover la agregación plaquetaria y la vasoconstricción, facilitando la hemostasis³. Las plaquetas no pueden sintetizar 5HT, pero son capaces de acumular esta monoamina durante su corto tiempo en la circulación (vida media de plaquetas: 5 días). Se ha calculado que la 5HT plaquetaria representa la gran mayoría de la 5HT circulante, con una concentración intragranular que podría alcanzar concentraciones del orden de milimolar², en contraste

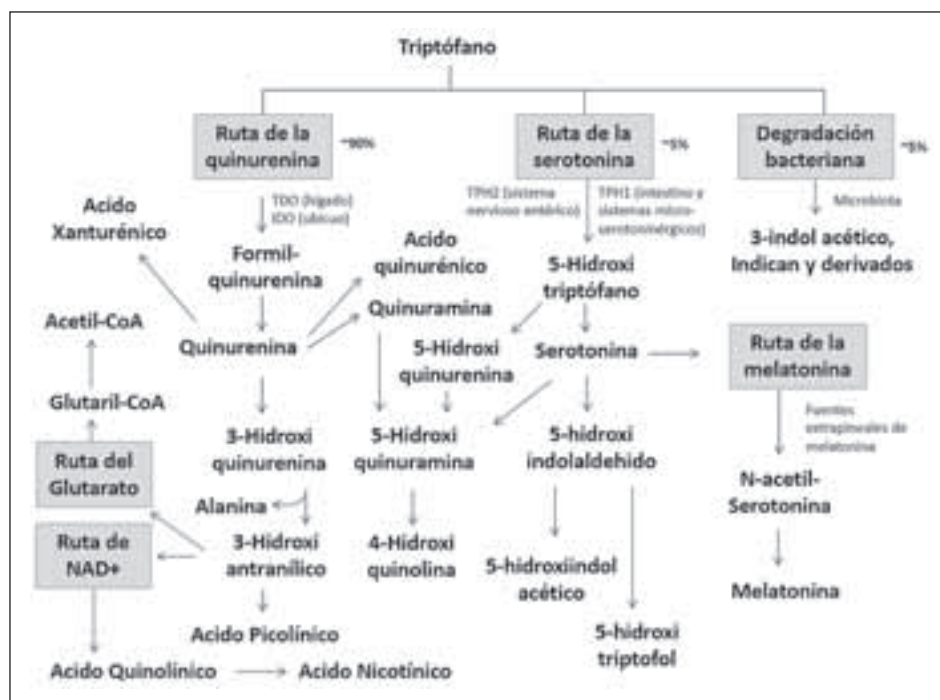
con los niveles plasmáticos extraplaquetarios, donde la concentración es extremadamente baja (<3 nmol/L)^{2, 9, 10}. En conjunto, se estima que la concentración de 5HT en plaquetas es unas 25.000 veces superior que la del plasma libre de plaquetas¹¹.

Es importante remarcar que, la expresión diferencial de TPH1/TPH2 en el SNC y en órganos periféricos, unido a la imposibilidad de 5HT de atravesar la barrera hematoencefálica, implica que los sistemas serotoninérgicos del SNC y la periferia constituyen dos sistemas funcionalmente independientes¹. Se ha reportado que la 5HT también puede ser sintetizada en forma local en algunos tejidos, configurando los llamados “sistemas microserotoninérgicos”. En este sentido, se ha propuesto que la 5HT tendría acciones periféricas relevantes sobre el metabolismo y regeneración de hueso, hígado, tejido adiposo, sistema cardiovascular y páncreas endocrino^{6, 12-15}. La 5HT también es el punto de partida de la síntesis de melatonina (figura 3), una hormona de marcado ritmo circadiano que se produce fundamentalmente en la glándula pineal, para la que también se han descrito numerosos lugares de síntesis extrapineales¹⁶.

Aspectos Nutricionales de la 5HT fuera del Sistema Nervioso Central

El triptófano, precursor de la 5HT, es un aminoácido esencial que se encuentra en una proporción relativa-

Fig. 3.—Esquema del metabolismo del triptófano fuera del sistema nervioso central. La expresión diferencial de TPH1 y TPH2 en el sistema nervioso central y en órganos periféricos, unido a la imposibilidad de 5HT de atravesar la barrera hematoencefálica, implica que los sistemas serotoninérgicos del sistema nervioso central y la periferia constituyen dos sistemas funcionalmente independientes. En la periferia, una vez cubiertas las necesidades de triptófano para la síntesis de proteínas, una pequeña proporción de este aminoácido proveniente de la dieta es usada por la microbiota intestinal para producir 3-indolacético y otros compuestos derivados del triptófano. La gran mayoría del triptófano disponible entrará en la ruta de las quinureninas, que opera tanto en el hígado, mediante la acción de la enzima Triptófano 2,3-Dioxigenasa (TDO) produciendo metabolitos que son medibles en plasma, como el ácido quinurénico, y NAD. En otros tejidos, el triptófano es metabolizado en esta ruta por la enzima Indolamina 2,3-Dioxigenasa (IDO). Finalmente, una pequeña proporción del triptófano disponible se transformará en serotonina en las células enterocromafines del intestino y en los sistemas microserotoninérgicos. Modificado de la cita 18. Esquema completo disponible en http://www.genome.jp/kegg-bin/show_pathway?map00380



mente baja en la mayor parte de las proteínas, en relación con otros aminoácidos esenciales¹⁷. El triptófano de la dieta se metaboliza minoritariamente (4-5%) por bacterias intestinales para producir compuestos indólicos¹⁸. Una vez absorbido mediante los sistemas de transporte propios del enterocito SLC6A19 (membrana apical) y SLC6A10 (membrana basolateral)¹⁸, la mayoría del triptófano se dirige hacia la ruta de la quinurenina, constituyendo esta ruta el nexo con reacciones catabólicas. Esta ruta se inicia en el hígado por la enzima Triptófano 2,3-Dioxigenasa (TDO) produciendo quinureninas y NAD, mientras que en otros tejidos periféricos el triptófano es metabolizado por la Indolamina 2,3-Dioxigenasa (IDO). Alternativamente y dependiendo de los requerimientos celulares, el triptófano se deriva hacia la síntesis de proteínas en un porcentaje variable^{17, 18}. Finalmente, una pequeña proporción del triptófano se destinará hacia la síntesis de 5HT, que ocurre fundamentalmente en las células enterocromafines del intestino³. La figura 3 muestra las diferentes rutas metabólicas en las que el triptófano está involucrado fuera del sistema nervioso central.

Es importante mencionar que el triptófano circulante en la sangre dispone de un sistema de transporte relativamente ineficiente en relación a otros aminoácidos neutros-aromáticos de gran tamaño, que compiten con el triptófano por su incorporación al SNC a través de la barrera hematoencefálica¹⁹. Este hecho se ejemplifica en la dificultad del triptófano para incrementar

la síntesis de 5HT en el SNC tras la ingesta de alimentos ricos en proteínas, que incluyen triptófano así como otros aminoácidos competidores por el mismo transportador¹⁹. Este mismo fenómeno de competencia podría teóricamente suceder también en otros tejidos, aunque no existe una caracterización exacta de los sistemas de transporte de triptófano en diferentes tipos celulares²⁰.

El triptófano es el único aminoácido que circula unido a la albumina en el plasma. En este sentido, el incremento de insulina que ocurre tras la ingesta de hidratos de carbono, se traduce en una mayor incorporación de aminoácidos desde plasma hacia los tejidos sensibles a la insulina. Sin embargo, el triptófano, al estar unido a la albúmina, se transporta en menor proporción hacia estos tejidos y por tanto, el aumento de insulina genera un incremento de su cantidad relativa en el plasma en relación a otros aminoácidos neutros de gran tamaño²¹. Por otra parte, la reducción drástica en la ingesta de triptófano, como ocurre en el test de depleción de triptófano¹⁹, lleva a una disminución en los niveles de 5HT en el SNC, sin que aparentemente se afecten los niveles de esta monoamina en la mucosa intestinal²⁰.

En un estudio reciente del perfil metabólico plasmático tras un Test de Tolerancia a la Glucosa Oral (TTGO) estándar²², se encontró que dentro de los más de cien metabolitos analizados, un gran número de éstos cambiaron su concentración plasmática al compa-

rar la condición basal con la muestra obtenida a las 2 horas después de la ingesta oral de glucosa²². De forma sorprendente, el segundo metabolito cuya reducción fue más notoria en el plasma, tras la drástica disminución de los niveles de β -hidroxibutirato, fue precisamente la 5HT^{22, 23}, junto con una reducción modesta en los niveles plasmáticos del ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA), principal metabolito resultante de la inactivación de 5HT por la monoamino oxidasa. No se conocen las razones por las que la concentración circulante de 5HT y el 5HIAA podrían modificarse tras el consumo de glucosa, existiendo adicionalmente estudios con conclusiones opuestas, que muestran tanto aparentes incrementos como reducciones de 5HT periférica durante el TTGO^{24, 25}. Se puede especular que las distintas conclusiones de estos estudios podrían deberse a diferencias en el tipo de muestra biológica usada (plasma versus plasma pobre en plaquetas o plaquetas)^{9, 10}, a la influencia de la ingesta de diferentes tipos de alimentos previos al TTGO y/o al consumo de fármacos que podrían afectar el metabolismo de 5HT, como por ejemplo los antidepresivos inhibidores de la recaptación de 5HT^{22, 24, 25}. Por estas razones, los posibles cambios en 5HT y 5HIAA circulante tras una carga de glucosa representan un tema de investigación actual pendiente de resolver.

Incluso considerando la multiplicidad de factores que influyen en el metabolismo de triptófano y 5HT ya mencionados, se han descrito alimentos y proteínas que podrían promover la síntesis de 5HT por su alto contenido en triptófano y bajo contenido en otros aminoácidos neutros-aromáticos de gran tamaño (por ejemplo, α -lactoalbúmina)¹⁹. Además, también se conoce que la propia 5HT se encuentra en alimentos de origen vegetal tales como las bananas y las nueces, lo que se traduce en un incremento en los niveles de 5-HIAA urinario tras la ingesta de estos alimentos²⁶. En concordancia con lo anterior, también se ha reportado la presencia de altos niveles de 5-HIAA y N-Acetil-5HT (intermediario de la síntesis de melatonina a partir de 5HT) en la orina de participantes de ensayos nutricionales en los que se incorporó la ingesta regular de nueces²⁷. De forma sorprendente, también se han descrito extractos de plantas que contienen compuestos que muestran actividad de inhibidores de recaptación de 5HT vía el transportador de membrana SERT (codificado por Slc6a4), que actúa comunicando los niveles de 5HT extra e intracelulares, y que podrían actuar tanto a nivel neuronal como a nivel de los múltiples tejidos que expresan SERT en la periferia¹⁹.

El sistema microserotoninérgico de la célula β -pancreática

A pesar de provenir de capas embrionarias diferentes, se ha descrito la existencia de un programa genético común entre las células β -pancreáticas y las neu-

ronas del núcleo del rafe productoras de 5HT¹⁴. Se ha demostrado que las células β constituyen un sistema microserotoninérgico con la capacidad de sintetizar, transportar, almacenar, degradar y secretar 5HT, así como responder a la acción de 5HT extracelular vía receptores de superficie celular¹⁴ (figura 4). De forma interesante, las células β del ratón parecen expresar tanto Tph1 como Tph2. Adicionalmente, se ha demostrado que la captación del precursor 5HTP es específica del páncreas endocrino, sin que exista incorporación de este precursor por parte del páncreas exocrino²⁸. También se ha propuesto que el transportador vesicular de monoaminas 2 (VMAT2, codificado por Slc18a2), necesario para el almacenamiento de 5HT en gránulos intracelulares, es un importante factor regulador en los estados finales de la diferenciación de las células β ²⁹. La tabla 1 muestra los genes relacionados con el sistema serotoninérgico y su expresión relativa en islotes y en líneas celulares de ratón, según los datos provenientes de <http://www.tlbase.org/page/AtlasHome>.

5HT en la célula β -pancreática: ¿efecto intracelular o extracelular?

Desde la década del '70, se conoce que la 5HT es liberada junto con la insulina desde los gránulos de secreción de las células β , exportándose ambas al medio extracelular tras la estimulación por glucosa^{30, 31}. Sin embargo, aún se desconoce en gran parte la relevancia y los mecanismos exactos por los que la 5HT tendría relación en la funcionalidad/proliferación de las células β . Se ha propuesto que la 5HT liberada podría alcanzar localmente altas concentraciones extracelulares en un periodo corto de tiempo (hasta 600 μ molar)^{2, 32}, muy superiores a las del plasma, que normalmente se encuentran en el rango de concentración nanomolar^{9, 10}. De esta forma, 5HT podría activar receptores específicos expresados en la superficie de las células β o en otras células en el islote de Langerhans, mediante mecanismos autocrinos o paracrinos. En este sentido, se ha sugerido que los receptores de 5HT expresados en la célula β podrían responder tanto a 5HT procedente del páncreas endocrino, como a 5HT procedente de terminales del sistema nervioso autónomo o del sistema nervioso entérico^{33, 34}.

Se han descrito numerosos subtipos de receptores de 5HT englobados en 7 familias (Htr1-Htr7)³³. Estos receptores se pueden clasificar a su vez en grupos según las distintas vías de señalización que activan. Excepto los receptores de tipo Htr3, que son canales ionotrópicos, el resto de receptores de 5HT están acoplados a proteína G (tabla 1). Es importante mencionar que los efectos esperados de la activación de estos receptores por su unión a 5HT dependerán del tipo de receptores expresados (actuando vía proteínas Gs, Gi o Gq), de la cantidad relativa de ellos, así como de sus constantes de afinidad con la 5HT. En este sentido, se ha asociado la activación de numerosos receptores acoplados a

Tabla I*Nivel de expresión de genes relacionados con el metabolismo de la serotonina en el páncreas endocrino del ratón*

<i>Gen</i>	<i>Función</i>	<i>Islotes pancreáticos de ratón</i>	<i>Líneas celulares β-pancreáticas de ratón</i>
Htr1a	Receptor de 5-HT1a (acoplado a proteína G α i)	Moderada	Baja
Htr1b	Receptor de 5-HT1b (acoplado a proteína G α i)	Moderada	Moderada
Htr1d	Receptor de 5-HT1d (acoplado a proteína G α i)	Baja	Moderada
Htr1f	Receptor de 5-HT1f (acoplado a proteína G α i)	Muy Baja	Nula
Htr2a	Receptor de 5-HT2a (acoplado a proteína G α q)	Sin Datos	Sin datos
Htr2b	Receptor de 5-HT2b (acoplado a proteína G α q)	Muy Alta	Baja
Htr2c	Receptor de 5-HT2c (acoplado a proteína G α q)	Nula	Nula
Htr3a	Receptor de 5-HT3a (canal catiónico)	Moderada	Moderada
Htr3b	Receptor de 5-HT3b (canal catiónico)	Nula	Nula
Htr4	Receptor de 5-HT4 (acoplado a proteína G α s)	Baja	Muy Baja
Htr5a	Receptor de 5-HT5a (acoplado a proteína G α i)	Baja	Muy Baja
Htr6	Receptor de 5-HT6 (acoplado a proteína G α s)	Baja	Baja
Htr7	Receptor de 5-HT7 (acoplado a proteína G α s)	Baja	Baja
Tph1	Triptófano Hidroxilasa 1	Nula	Baja
Tph2	Triptófano Hidroxilasa 2	Nula	Moderada
Ddc	Dopa Decarboxilasa	Muy Alta	Muy Alta
Slc6a4	Transportador de monoaminas de membrana plasmática (SERT)	Nula	Nula
Slc18a1	Transportador de monoaminas vesicular (VMAT1)	Alta	Moderada
Slc18a2	Transportador de monoaminas vesicular (VMAT2)	Alta	Moderada
Slc7a5	Transportador de aminoácidos neutros de cadena larga (LAT1)	Alta	Muy Alta
Slc7a6	Miembro 6 de la familia 7 de transportadores de soluto (LAT2)	Alta	Moderada
Maoa	Monoamino-oxidasa A	Alta	Alta
Maob	Monoamino-oxidasa B	Muy Alta	Muy Alta

proteína G de la célula β con efectos sobre la secreción de insulina³⁵. Se ha sugerido que las señales que convergen en una mayor activación de proteína Gs (por ejemplo con el receptor de GLP-1) o Gq (por ejemplo con el receptor M3 de acetilcolina), ejercerían efectos positivos sobre la sobrieda y/o capacidad secretora de las células β ³⁶, mientras que existiría un efecto inhibitorio de 5HT extracelular sobre la secreción de insulina vía su acción sobre receptores de tipo Gi (por ejemplo con el receptor α 2-adrenérgico).

Se desconoce en gran medida la acción de los receptores de 5HT sobre la secreción de insulina, aunque es probable que esta monoamina tenga un efecto neto de reducción de la secreción de insulina³². Incluso sería posible plantear que el incremento crónico de la liberación 5HT (e insulina) generada desde la célula β -pancreática en estados de hiperinsulinemia previos

a la diabetes tipo 2, podría contribuir al deterioro de la función β -pancreática. La función del receptor Htr2c ha sido estudiada extensamente en relación al control de la ingesta en el hipotálamo³⁷, y también recientemente como receptor expresado en la célula β ³⁴. Se ha descrito que el ácido palmítico, cuya concentración plasmática se encuentra crónicamente elevada en la diabetes tipo 2³⁸, induciría un incremento de la expresión de 5Htr2c, provocando una reducción en la secreción de insulina en la línea celular β -pancreática MIN6, la que se restituye a sus niveles normales cuando la expresión de este receptor es reprimida mediante el uso de un ARN de interferencia³⁴. Se ha propuesto, que durante la gestación, existiría un efecto promotor sobre la proliferación y secreción de insulina por parte de los receptores Htr2b (de tipo Gq) y Htr3a (ionotrópico), respectivamente^{39, 40}. Por otro lado, se ha

especulado con una acción inhibitoria de los receptores Htr1d y Htr1a (de tipo Gi) sobre la secreción de insulina^{32, 39}. La relevancia de la señalización de los receptores de 5HT en las células β humanas permanece poco estudiado. Recientemente, se ha demostrado la expresión de HTR1A en el páncreas endocrino humano⁴¹.

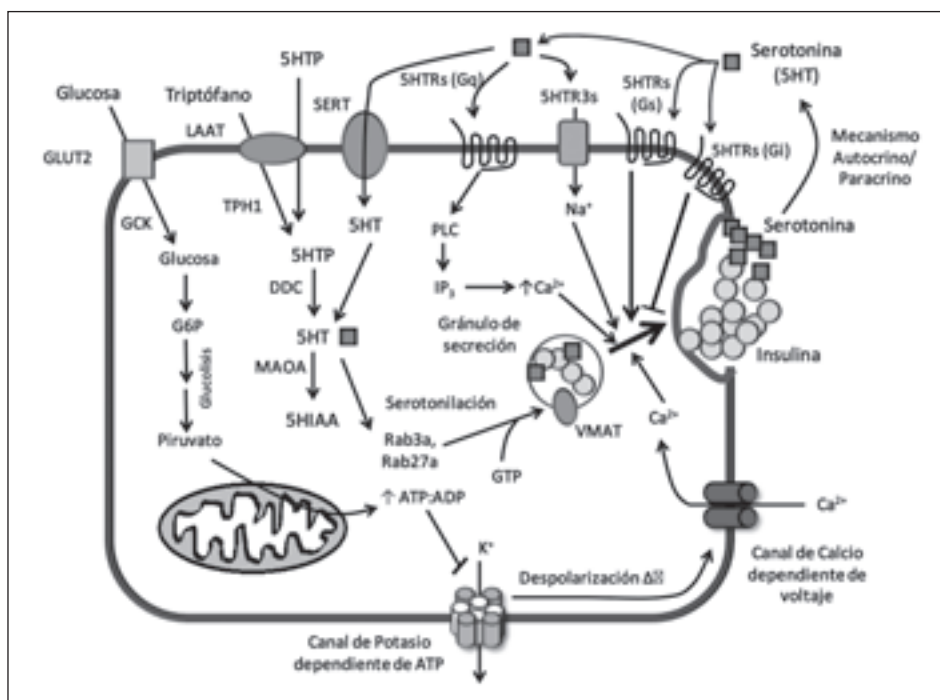
Además de la acción de 5HT extracelular vía receptores de superficie celular, se ha propuesto que esta monoamina podría jugar un papel relevante como un efector metabólico intracelular, favoreciendo la secreción de insulina^{2, 32}. En este sentido, el ratón deficiente en Tph1 (Tph1-KO) carece de 5HT periférica y muestra defectos en la secreción de insulina, que se revierten al administrar 5HTP, sugiriendo un papel positivo de 5HT intracelular en la regulación de la secreción de insulina³². El mecanismo involucrado podría estar

basado en la modulación de la actividad de GTPasas de pequeño tamaño molecular de la familia Rab, mediante un proceso de modificación postraduccional denominado "serotonilación", el que implica la unión covalente de serotonina a proteínas blanco mediante la acción de las enzimas transglutaminasas. Este proceso permitiría la apropiada acción de las proteínas involucradas en la maquinaria de secreción de las vesículas cargadas de insulina³².

La hipótesis de acción intracelular de 5HT (promoviendo la secreción de insulina) podría ser planteada de forma alternativa o complementaria a la hipótesis de la acción extracelular de 5HT a través de sus receptores. La complejidad de las acciones de 5HT en la célula β queda de manifiesto al considerar que el transportador de 5HT (SERT; codificado por Slc6a4) podría actuar equilibrando los niveles de 5HT extra e

Fig. 4.—Esquema de la célula β -pancreática y los componentes del sistema serotoninérgico.

En el estado postprandial, la entrada de glucosa vía un transportador independiente de insulina (Glut2 en ratones, y posiblemente GLUT1/GLUT3 en humanos), permitirían la metabolización de esta aldohexosa a través de la glucólisis, ciclo de Krebs y fosforilación oxidativa. El aumento de la razón ATP/ADP induciría el bloqueo del canal de potasio y la posterior despolarización de la membrana plasmática, lo que permitiría la entrada de calcio extracelular y la posterior exocitosis de los gránulos de insulina. Numerosas acciones de hormonas y nutrientes a través de receptores, transportadores y rutas metabólicas han mostrado diferente grado de influencia en este proceso de secreción de insulina. Los precursores de 5HT, L-triptófano y 5HTP, entrarían en la célula β a través del transportador LAAT, donde podrían ser transformados en 5HT a través de las enzimas TPH1/2 y AADC. Posteriormente y por la acción de transglutaminasas, la 5HT podría actuar intracelularmente al modificar ("serotonilar") covalentemente proteínas GTPasas de pequeño tamaño, específicamente Rab3a y Rab27a, las cuales juegan un papel importante en el proceso de secreción de insulina. La 5HT sería almacenada en vesículas de secreción junto a la insulina a través de los transportadores vesiculares (VMAT1/2). Posteriormente, las células β secretarían conjuntamente tanto 5HT como insulina. En este sentido, la 5HT extracelular podría ejercer una acción promotora o inhibitoria en la secreción de insulina y en la proliferación de las células β al actuar de forma autocrina/paracrina, con un efecto que dependerá del tipo de receptores de 5HT que sean activados. En principio, la célula β podría expresar cualquiera de los 14 subtipos de receptores de 5HT descritos hasta el momento, que se agrupan en al menos 4 subfamilias. La subfamilia de receptores HTR3 representan canales catiónicos cuya activación permite una mayor sensibilidad a la depolarización de membrana, y por tanto facilitan la secreción de insulina. La subfamilia de receptores HTR1 y HTR5, son receptores de siete dominios transmembrana que están acoplados a la proteína G α_i , que inhiben la Adenilato Ciclasa (AC), lo que dificulta a su vez la secreción de insulina. Las subfamilias de receptores HTR4, HTR6 y HTR7 están acoplados a la proteína G α_s , que estimularían AC y promoverían la secreción de insulina. Los receptores de la subfamilia HTR2, están acoplados a proteína G α_q estimulando la actividad de la fosfolipasa C (PLC). Esta enzima transforma los fosfolípidos de membrana (PL) tales como el fosfatidil-inositol 4',5'-bifosfato (PIP2), en los segundos mensajeros; Diacilglicerol (DAG) e Inositol Trifosfato (IP3). DAG actuaría activando a la Proteína Quinasa C (PKC), mientras que IP3 podría actuar vía receptores específicos del retículo endoplásmico en la liberación de calcio. Se ha descrito que la activación de receptores de tipo G α_q se relaciona tanto con estimulación de la liberación de insulina, como con su inhibición. Eventualmente, la 5HT extracelular podría reincorporarse nuevamente en la célula β a través del transportador SERT, fenómeno sugerido en varios reportes, pero aún no evidenciado.



intracelulares, pudiendo modular los diferentes efectos de 5HT, positivos o negativos, en la secreción de insulina³². En este sentido, se ha descrito un ratón KO deficiente en SERT que desarrolla un fenotipo de obesidad de inicio tardío y diabetes que, sin embargo, parece estar relacionado principalmente con su efecto sobre la resistencia a la insulina y no sobre la secreción de esta hormona⁴².

Papel de 5HT en la proliferación/funcionalidad de las células β -pancreáticas durante la gestación

La gestación se caracteriza por una resistencia fisiológica a la insulina que es compensada por un aumento en la masa de células β y una mayor secreción de esta hormona^{39,43,44}. La diabetes gestacional resulta de la incapacidad relativa de las células productoras de insulina para compensar la mayor demanda de insulina del organismo durante el embarazo. Estudios *in vivo* han mostrado que la 5HT podría estar implicada en la promoción de la proliferación celular y secreción de insulina durante la gestación del ratón, en respuesta a la acción de la prolactina sobre las células β ³⁹. En ratones, se ha demostrado que durante la gestación se produce una regulación positiva de la expresión de Tph1 inducida por la acción de la prolactina sobre su receptor en las células β , que lleva a un importante aumento en la expresión de Tph1 de hasta 60 veces sobre el nivel normal, así como una mayor expresión de Tph2 (~13 veces sobre el nivel normal) y Ddc (1,5 veces sobre el nivel normal)^{39,45,46}. Todo ello lleva a un drástico aumento del contenido celular de 5HT en las células β (>420 veces sobre el nivel normal), así como a un incremento significativo de 2,1 veces en la concentración de 5HT en sangre total³⁹. Adicionalmente, se comprobó que dietas pobres en triptófano (precursor de 5HT) aumenta el riesgo de intolerancia a la glucosa durante la gestación en el ratón³⁹, sugiriendo que niveles insuficientes de 5HT podrían impedir la remodelación normal del páncreas endocrino en el embarazo y contribuir al desarrollo de diabetes gestacional.

Paralelamente, también durante la gestación, se observó un notable cambio en el perfil de expresión de receptores de 5HT en células β ³⁹, incrementando notablemente la expresión de Htr2b y disminuyendo la expresión de Htr1d, lo que coincide con el periodo de mayor masa de los islotes y niveles elevados de insulina circulante. Al final de la gestación, este patrón de expresión se revierte, coincidiendo con la normalización de la masa de células β y de la insulina circulante³⁹. Se ha descrito recientemente que el ratón deficiente en el receptor ionotrópico Htr3a presenta un mayor riesgo de diabetes gestacional, y una menor secreción de insulina durante la gestación, lo que se ha relacionado con la capacidad de este receptor de modular el umbral de despolarización necesario para la secreción de insulina en respuesta a glucosa⁴⁰.

Aspectos fisiológicos de la 5HT Circulante en la Homeostasis de la Glucosa

Recientemente se ha demostrado que la 5HT procedente del intestino podría ejercer un papel fisiológico en la adaptación al ayuno prolongado, coordinando la homeostasis de la glucosa y de los ácidos grasos, tanto en el hígado como en el tejido adiposo⁴⁷. Estudios *in vivo* que utilizan ratones KO de Tph1 en el intestino, muestran que, durante el ayuno, se produce un aumento de la síntesis intestinal y los niveles circulantes de 5HT, con aumentos de esta monoamina equiparables a los de otros marcadores plasmáticos clásicos de ayuno (glucagón, β -hidroxibutirato, glicerol y ácidos grasos libres). De forma interesante, se demostró que el ayuno prolongado genera un cambio en el perfil de expresión de receptores de 5HT en hígado y tejido adiposo, ambos órganos centrales para el control del metabolismo energético. En estos tejidos, el ayuno induce un aumento en la expresión del receptor Htr2b, lo que parece favorecer la lipólisis en el tejido adiposo y la gluconeogénesis hepática, e inhibe la captación de glucosa en el hígado⁴⁷. Asimismo, una molécula inhibidora de Tph1 que no cruza la barrera hematoencefálica (LP533401), parece reducir sustancialmente los niveles de 5HT circulante y se asocia con una menor hiperglicemia, confiriendo una posible protección frente a los efectos metabólicos adversos de la obesidad y la diabetes inducida por una dieta rica en grasas⁴⁷.

La 5HT periférica parece ejercer su acción sobre diferentes tejidos, rutas metabólicas y órganos endocrinos que participan en la homeostasis de la glucosa, lo que puede explicar los efectos contradictorios reportados en la literatura, que a su vez, hacen complejo comprender su relevancia fisiológica⁴⁸. Se ha reportado que la administración endovenosa de 5HT en ratones genera hipoglicemia e hiperinsulinemia en periodos cortos, lo que podría estar relacionado con una mayor secreción de insulina, mientras que otros estudios han encontrado hiperglicemia e hiperglucagonemia, como consecuencia de un incremento de la adrenalina producida por la glándula adrenal⁴⁸. Por otro lado, los episodios de estrés agudo se han relacionado con una reducida capacidad de captación de 5HT por parte de las plaquetas, lo que podría suponer un aumento de los niveles extraplaquetarios de esta monoamina, posiblemente también como consecuencia de una incrementada actividad adrenérgica post-estrés⁴⁹. En este sentido, es necesario advertir nuevamente sobre el potencial sesgo en la medición de los niveles extraplaquetarios de 5HT circulante, dadas las enormes diferencias en concentración de 5HT entre plaquetas y el plasma libre de plaquetas^{9,10}.

También se ha propuesto un posible papel de 5HT en la homeostasis de la glucosa al actuar sobre el metabolismo del glicógeno hepático en el estado postprandial⁵⁰, concluyendo que la acción de 5HT varía dependiendo del perfil de receptores expresados, de tal

modo que la 5HT estimularía la síntesis de glicógeno a través de los receptores Htr1/2a, pero la inhibiría a través del receptor Htr2b. Por otro lado, Hampson y colaboradores⁵¹ propusieron que la 5HT podría estimular la síntesis de glucógeno hepático en concentraciones nanomolares e inhibir dicha síntesis en concentraciones micromolares. Un efecto dual y opuesto de 5HT al actuar sobre diferentes receptores como el descrito en el hígado, sería análogo al observado en otros tejidos como el lecho vascular, en el que la 5HT tendría un efecto relajante del tono vascular a través de los receptores 5HT1A y un efecto vasoconstrictor a través de los receptores HTR2B⁵². Estas observaciones indican que la acción de 5HT puede tener efectos diferentes o incluso opuestos dependiendo del tipo de receptores que sean activados.

En humanos, el síndrome carcinoide es una patología asociada con altos niveles de 5HT circulante, pudiendo incrementarse hasta en 100 veces los valores sanguíneos normales⁵³. Esto debido a la presencia de metástasis de tumores de células enterocromafines, las principales productoras de 5HT en el cuerpo humano⁵⁴. En esta enfermedad, se ha descrito intolerancia a la glucosa y bajos niveles de insulina circulante, entre otras manifestaciones patológicas⁵⁴, sugiriendo que niveles excesivos de 5HT podrían disminuir la secreción y/o acción de insulina en humanos. Otras líneas de investigación han descrito efectos directos de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina sobre la reducción de la secreción de insulina en líneas celulares β -pancreáticas⁵⁵. No obstante, numerosos estudios epidemiológicos muestran resultados discordantes acerca de la acción de estos fármacos sobre el control metabólico de la glucosa⁵⁶.

Además de hiperglicemia, la diabetes tipo 2 se caracteriza por presentar un elevado nivel de ácidos grasos circulantes, y se asocia frecuentemente con obesidad³⁸. Es interesante mencionar que el tejido adiposo es un órgano que también constituye un sistema microserotoninérgico¹⁵. Se ha demostrado que los adipocitos responden frente a un aumento de la 5HT circulante y generan un importante incremento de la expresión del transportador de serotonina, modificando la producción de adipoquinas¹⁵. Adicionalmente, se ha descrito que los metabolitos derivados de 5HT como el 5HIAA y 5-metoxi-indolacético podrían activar factores de transcripción adipogénicos tales como PPAR γ y actuar promoviendo la acumulación de lípidos^{57, 58}. Por otro lado, Kinoshita et al.⁵⁹, mostraron que 5HT y Tph1 participan en la diferenciación de adipocitos, y que esta diferenciación se encuentra regulada por la expresión de 5htr2c y el micro-RNA mi-448, localizado en una región no-codificante del gen de este receptor.

En resumen, la mayor parte de la 5HT corporal se sintetiza en las células enterocromafines del intestino. La expresión diferencial de las enzimas clave en la síntesis de 5HT (TPH1/TPH2) en el SNC y en órganos periféricos, unido a la imposibilidad de 5HT de atravesar la barrera hematoencefálica, implica que los

sistemas serotoninérgicos del SNC y la periferia constituyen dos sistemas funcionalmente independientes. Adicionalmente, el descubrimiento de sistemas microserotoninérgicos como el descrito para el páncreas endocrino, implica que las células β del páncreas son capaces de sintetizar, transportar, almacenar, degradar y secretar 5HT, así como responder a su acción extracelular vía receptores. Recientes hallazgos fisiológicos sugieren que la 5HT periférica podría tener un rol en la regulación de la homeostasis de la glucosa especialmente durante el ayuno, la gestación y la ingesta de hidratos de carbono, actuando sobre células clave, tales como células enterocromafines, hepatocitos, adipocitos y células β . Sin embargo, queda por dilucidar los mecanismos que subyacen los efectos de la 5HT sobre la funcionalidad de la célula β y descifrar cómo la modulación en la expresión de los receptores de esta monoamina en distintos estados fisiológicos o patológicos podría formar un complejo sistema de regulación en la secreción y/o proliferación de estas células.

Agradecimientos

Financiado por el proyecto Fondecyt Regular N° 1120586 (Jefe de proyecto Dr. José Luis Santos).

Estudios de Doctorado parcialmente financiados por CONICYT-PCHA/Doctorado Nacional/2014 - 21140087.

Referencias

1. Walther DJ., Peter JU., Bashammakh S., Hortnagl H., Voits M., Fink H., et al. Synthesis of serotonin by a second tryptophan hydroxylase isoform. *Science* 2003; 299(5603): 76.
2. Walther DJ., Stahlberg S., Vowinkel J. Novel roles for biogenic monoamines: from monoamines in transglutaminase-mediated post-translational protein modification to monoamination deregulation diseases. *FEBS Journal* 2011; 278 (24): 4740-55.
3. Berger M., Gray JA., and Roth BL. The expanded biology of serotonin. *Annu Rev Med* 2009; 60: 355-66.
4. Bertrand RL., Senadheera S., Markus I., Liu L., Howitt L., Chen H., et al. A Western Diet Increases Serotonin Availability in Rat Small Intestine. *Endocrinology* 2011; 152 (1): 36-47.
5. Mawe GM., Hoffman JM. Serotonin signalling in the gut-functions, dysfunctions and therapeutic targets. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013; 10 (8): 473-86.
6. Amireault P., Sibon D., Cote F. Life without peripheral serotonin: insights from tryptophan hydroxylase 1 knockout mice reveal the existence of paracrine/autocrine serotonergic networks. *ACS Chem Neurosci* 2013; 4 (1): 64-71.
7. Thomas D., Vane J. 5-hydroxytryptamine in the circulation of the dog. *Nature* 1967; 216 (5113): 335-8.
8. Anderson GM., Stevenson JM., Cohen DJ. Steady-state model for plasma free and platelet serotonin in man. *Life Sci* 1987; 41 (15): 1777-85.
9. Brand T., Anderson GM. The Measurement of Platelet-Poor Plasma Serotonin: A Systematic Review of Prior Reports and Recommendations for Improved Analysis. *Clinical Chemistry* 2011; 57 (10): 1376-86.
10. Young SN., Anderson GM. Bioanalytical inaccuracy: a threat to the integrity and efficiency of research. *J Psychiatry Neurosci* 2010; 35 (1): 3-6.

11. Audhya T, Adams JB., Johansen L. Correlation of serotonin levels in CSF, platelets, plasma, and urine. *Biochimica et Biophysica Acta* 2012; 1820 (10): 1496-501.
12. Nocito, A., Dahm, F., Jochum, W., Jang, J. H., Georgiev, P., Bader, M., et al. Serotonin mediates oxidative stress and mitochondrial toxicity in a murine model of nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 2007; 133(2): 608-18.
13. Rosen CJ. Serotonin rising -- the bone, brain, bowel connection. *N Engl J Med* 2009; 360 (10): 957-9.
14. Ohta Y., Kosaka Y., Kishimoto N., Wang J., Smith SB., Honig G., et al., Convergence of the insulin and serotonin programs in the pancreatic beta-cell. *Diabetes* 2011; 60(12): 3208-16
15. Stunes AK, Reseland JE, Hauso O, Kidd M, Tommeras K, Waldum HL, Syversen U, Gustafsson BI. Adipocytes express a functional system for serotonin synthesis, reuptake and receptor activation. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2011; 13: 551-558.
16. Acuña-Castroviejo D, Escames G, Venegas C, Díaz-Casado ME, Lima-Cabello E, López LC, Rosales-Corral S, Tan DX, Reiter RJ. Extrajoint melatonin: sources, regulation, and potential functions. *Cell Mol Life Sci* 2014 [Epub ahead of print].
17. Le Floch N., Otten W., Merlot E. Tryptophan metabolism, from nutrition to potential therapeutic applications. *Amino Acids* 2011; 41(5): 1195-205.
18. Keszthelyi D, Troost FJ, Masclee AAM. Understanding the role of tryptophan and serotonin metabolism in gastrointestinal function. *Neurogastroenterol Motil* 2009; 21: 1239-1249.
19. Hulsken S., Martin A., Mohajeri MH., Homberg JR. Food-derived serotonergic modulators: effects on mood and cognition. *Nutrition Research Reviews* 2013; 26 (2): 223-234.
20. Keszthelyi D, Troost FJ, Jonkers DM, van Donkelaar EL, Dekker J, Buurman WA, Masclee AA. Does acute tryptophan depletion affect peripheral serotonin metabolism in the intestine? *Am J Clin Nutr* 2012; 95(3): 603-608.
21. Herrera CP, Smith K, Atkinson F, Ruell P, Chow CM, O'Connor H, Brand-Miller J. High-glycaemic index and -glycaemic load meals increase the availability of tryptophan in healthy volunteers. *Br J Nutr* 2011; 105(11): 1601-1606.
22. Ho JE., Larson MG., Vasan RS., Ghorbani A., Cheng S., Rhee EP., et al. Metabolite Profiles During Oral Glucose Challenge. *Diabetes* 2013; 62 (8): 2689- 98.
23. Bain JR, Muehlbauer MJ. Metabolomics Reveals Unexpected Responses to Oral Glucose. *Diabetes* 2013; 62: 2651-2653.
24. Atkinson W, Lockhart S, Whorwell PJ, Keevil B, Houghton LA. Altered 5-hydroxytryptamine signaling in patients with constipation- and diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2006; 130: 34-43.
25. Lechin F, van der Dijs B, Lechin M, et al. Effects of an oral glucose load on plasma neurotransmitters in humans: involvement of REM sleep? *Neuropsychobiology* 1992; 26: 4-11.
26. Kema IP, Schellings AM., Meiborg G., Hoppenbrouwers CJ., Muskiet FA. Influence of a serotonin- and dopamine-rich diet on platelet serotonin content and urinary excretion of biogenic amines and their metabolites. *Clin Chem* 1992; 38 (9): 1730-36.
27. Tulipani S., Llorach R., Jauregui O., Lopez-Uriarte P., Garcia-Aloy M., Bullo M., et al. Metabolomics Unveils Urinary Changes in Subjects with Metabolic Syndrome following 12-Week Nut Consumption. *J Proteome Research* 2011; 10 (11): 5047-58.
28. Di Galleonardo V., Signore A., Scheerstra EA., Visser AK., van Waarde A., Dierckx RA., et al. 11C-hydroxytryptophan uptake and metabolism in endocrine and exocrine pancreas. *J Nucl Med* 2012; 53 (11): 1755-63.
29. Sakano D., Shiraki N., Kikawa K., Yamazoe T., Kataoka M., Umeda K., et al. VMAT2 identified as a regulator of late-stage β -cell differentiation. *Nat Chem Biol* 2014; 10 (2): 141-8.
30. Gylfe, E. Association between 5-hydroxytryptamine release and insulin secretion. *J Endocrinol* 1978; 78(2): 239-48.
31. Richmond J.E., Codignola A., Cooke IM., Sher E., et al. Calcium- and barium-dependent exocytosis from the rat insulinoma cell line RINm5F assayed using membrane capacitance measurements and serotonin release. *Pflugers Arch* 1996; 432(2): 258-69.
32. Paulmann N., Grohmann M., Voigt JP., Bert B., Vowinckel J., Bader M., et al. Intracellular serotonin modulates insulin secretion from pancreatic beta-cells by protein serotonylation. *PLoS Biol* 2009; 7(10): e1000229.
33. Lam DD. and Heisler LK. Serotonin and energy balance: molecular mechanisms and implications for type 2 diabetes. *Expert Rev Mol Med* 2007; 9 (5): 1-24.
34. Zhang Q., Zhu Y., Zhou W., Gao L., Yuan L., Han X., et al. Serotonin Receptor 2C and Insulin Secretion. *PLoS One* 2013; 8 (1): e54250.
35. Ahren B. Islet G protein-coupled receptors as potential targets for treatment of type 2 diabetes. *Nat Rev Drug Discovery* 2009; 8 (5): 369-85.
36. Jain S., Ruiz de Azua I., Lu H., White MF., Guettier JM., Wess J., et al. Chronic activation of a designer G(q)-coupled receptor improves beta cell function. *J Clin Invest* 2013; 123 (4): 1750-62.
37. Bonasera SJ. and Tecott LH. Mouse models of serotonin receptor function: toward a genetic dissection of serotonin systems. *Pharmacol Ther* 2000; 88(2): 133-42.
38. Xu F, Tavintharan S , Sum CF, Woon K, Lim SC, Ong CN. Metabolic signature shift in type 2 diabetes mellitus revealed by mass spectrometry-based metabolomics. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98 (6): E1060-E1065.
39. Kim H., Toyofuku Y., Lynn FC., Chak E., Uchida T., Mizukami H., et al. Serotonin regulates pancreatic beta cell mass during pregnancy. *Nat Med* 2010; 16 (7): 804-8.
40. Ohara-Imaizumi M., Kim H., Yoshida M., Fujiwara T., Aoyagi K., Toyofuku Y., et al. Serotonin regulates glucose-stimulated insulin secretion from pancreatic β cells during pregnancy. *Proc Nat Acad Sci USA* 2013; 110 (48): 19420-5.
41. Asad S., Nikamo P., Gyllenberg A., Bennet H., Hansson O., Wierup N. HTR1A a Novel Type 1 Diabetes Susceptibility Gene on Chromosome 5p13-q13. *PLoS One* 2012; 7 (5): e35439.
42. Chen X., Margolis KJ., Gershon MD., Schwartz GJ., Sze JY. Reduced serotonin reuptake transporter (SERT) function causes insulin resistance and hepatic steatosis independent of food intake. *PLoS One* 2012; 7 (3): e32511.
43. Rieck S. and Kaestner KH. Expansion of beta-cell mass in response to pregnancy. *Trends Endocrinol Metab* 2010; 21 (3): 151-8.
44. Sorenson RL. and Brelje TC. Adaptation of islets of Langerhans to pregnancy: beta-cell growth, enhanced insulin secretion and the role of lactogenic hormones. *Horm Metab Res* 1997; 29 (6): 301-7.
45. Rieck S, White P, Schug J, Fox AJ., Smirnova O., Gao N., et al. The transcriptional response of the islet to pregnancy in mice. *Mol. Endocrinol* 2009; 23 (10): 1702-12.
46. Schraenen A., Lemaire K., de Faudeur G., Hendrickx N., Granvik M., Van Lommel L., et al. Placental lactogens induce serotonin biosynthesis in a subset of mouse beta cells during pregnancy. *Diabetologia* 2010; 53 (12): 2589-99.
47. Sumara G., Sumara O., Kim JK., Karsenty G. Gut-derived serotonin is a multifunctional determinant to fasting adaptation. *Cell Metab* 2012; 16 (5): 588-600.
48. Watanabe H, Rose MT, Aso H. Role of peripheral serotonin in glucose and lipid metabolism. *Current Opinion in Lipidology* 2011; 22 (3): 186-91.
49. Naesh O, Hindberg I, Bruun AB. Decreased reuptake of serotonin in human platelets after surgery. *Clin Physiol* 2001; 21: 39-43.
50. Tudhope SJ., Wang CC., Petrie JL., Potts L., Malcomson F., Kieswich J., et al. A novel mechanism for regulating hepatic glycogen synthesis involving serotonin and cyclin-dependent kinase-5. *Diabetes* 2012; 61 (1): 49-60.
51. Hampson LJ., Mackin P., Agius L. Stimulation of glycogen synthesis and inactivation of phosphorylase in hepatocytes by serotonergic mechanisms, and counter-regulation by atypical antipsychotic drugs. *Diabetologia* 2007; 50 (8): 1743-51.
52. Shingala JR, Balaraman R. Antihypertensive effect of 5-HT1A agonist buspirone and 5-HT2B antagonists in experimentally induced hypertension in rats. *Pharmacology* 2005; 73(3): 129-139.

53. Sirek A., Sirek O.V., Serotonin: A review. *Can.Med.Assoc. journal* 1970; 102 (8):846-9.
54. Feldman JM., Marecek RL., Quickel KE., Lebovitz HE. Glucose metabolism and insulin secretion in the carcinoid syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1972; 35 (2): 307-11.
55. Isaac R., Boura-Halfon S., Gurevitch D., Shainskaya A., Levkovitz Y., Zick Y. Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRIs) Inhibit Insulin Secretion and Action in Pancreatic beta Cells. *J Biol Chem* 2013; 288 (8): 5682-93.
56. Ye Z., Chen L., Yang Z., Li Q., Huang Y., He M., et al. Metabolic Effects of Fluoxetine in Adults with Type 2 Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis of Randomized Placebo-Controlled Trials. *Plos One* 2011; 6 (7): e21551.
57. Gres S, Canteiro S, Mercader J, Carpeno C. Oxidation of high doses of serotonin favors lipid accumulation in mouse and human fat cells. *Mol. Nutr. Food Res* 2013; 57: 1089–1099
58. Gres S, Gomez-Zorita S, Gomez-Ruiz A, Carpeno C. 5-hydroxytryptamine actions in adipocytes: involvement of monoamine oxidase-dependent oxidation and subsequent PPARc activation. *J Neural Transm* 2013; 120(6): 919-926.
59. Kinoshita M, Ono K, Horie T, Nagao K, Nishi H, Kuwabara Y, Takanabe-Mori R, Hasegawa K, Kita T, Kimura T. Regulation of Adipocyte Differentiation by Activation of Serotonin (5-HT) Receptors 5-HT2AR and 5-HT2CR and Involvement of MicroRNA-448-Mediated Repression of KLF5. *Mol Endocrinol* 2010; 24(10):1978–1987