

Revisión de tema

ROL DEL SISTEMA SEROTONINÉRGICO EN LA DIABETES MELLITUS Y SUS DIANAS FARMACOLÓGICAS

Víctor Mihdí Orozco Flórez¹, Camilo Alberto Caicedo Montaña²

1. Estudiante IX Semestre medicina, Fundación Universitaria Sanitas

2. MD. Docente Facultad de Medicina Fundación Universitaria Sanitas

RESUMEN

Revisión no sistemática de la literatura que aborda el rol del sistema serotoninérgico en la fisiopatología de la diabetes mellitus y las dianas farmacológicas relacionadas. Se describen la bioquímica y la fisiología de la 5-hidroxitriptamina (5HT), su transportador y las familias y subtipos de receptores 5HT en la acción reguladora del metabolismo de los carbohidratos, la secreción de insulina y glucagón, y el control del apetito en coactivación con la leptina. Se incluyeron estudios relacionados con el papel de la serotonina en el síndrome carcinoide y complicaciones vasculares diabéticas, así como estudios sobre la medición de metabolitos (ácidos 5-hidroxiindolacético y ácido xanturénico) como potenciales biomarcadores de la diabetes. Finalmente se presenta la evidencia sobre el efecto hipoglucemiante de tres grupos de medicamentos reguladores del metabolismo de la serotonina: los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, los agonistas de receptores 5HT y los antagonistas de receptores 5HT y de las enzimas 5-triptófano-hidroxilasa (Tph).

Palabras clave: Triptófano; Serotonina; Receptores de serotonina; Serotoninérgicos; Diabetes mellitus; Farmacología.

DOI: <https://doi.org/10.26852/01234250.17>

ROLE OF SEROTONINERGIC SYSTEM IN DIABETES MELLITUS AND ITS PHARMACOLOGICAL TARGETS

ABSTRACT

Non-systematic literature review that focuses on the roles of serotoninergic system in diabetes mellitus pathophysiology and its related pharmacological targets. It is described the biochemistry and physiology of 5-hydroxytryptamine (5HT), as well as its carrier, 5HT receptors families and subtypes in regulatory

Recibido: 15 de julio de 2018

Aceptado: 1 de septiembre de 2018

Correspondencia: cacaicedomo@unisanitas.edu.co

actions of carbohydrates metabolism, insulin and glucagon secretion, and appetite control in coactivation with leptin. Were included studies related to serotonin role in carcinoid syndrome and diabetes vascular complications, and studies about measurement of metabolites (5-hidroxiindolacetic acid and xanturenic acid) as potential biomarkers of diabetes. Finally, it is introduced the evidence of the hipoglicemiant effect of three groups of serotonin metabolism regulatory medicines: selective serotonin reuptake inhibitors, 5HT-receptors agonists and antagonists, and 5-tryptophan-hidroxilase (Tph) enzymes antagonists.

Keywords: Tryptophan; Serotonin; Receptors, Serotonin; Serotonin agents, Diabetes mellitus, Pharmacology

INTRODUCCIÓN

La relación entre la diabetes mellitus y depresión ha sido descrita en múltiples oportunidades, se conoce su herencia poligénica (1, 2) y la existencia de un riesgo de depresión dos veces más alto en los pacientes diabéticos en comparación a la población general (2-4). Estas dos entidades en comorbilidad se asocian a otros factores de riesgo cardiovasculares como la obesidad, el sedentarismo y el tabaquismo (2), y tienen relaciones bidireccionales: mientras la depresión dificulta la adherencia al tratamiento hipoglucemiante y a los cambios en el estilo de vida (2, 3), los pacientes con pobre control glucémico tienen un riesgo aún más elevado de cursar con episodios depresivos (2). De igual forma están descritos los múltiples puntos de encuentro en la fisiopatología de ambas patologías mediados por la serotonina, la presente revisión relata el rol del sistema serotoninérgico en la fisiopatología de la diabetes mellitus, su relación con la génesis de la depresión y la implicación de estos mecanismos en las dianas farmacológicas para el control glicémico.

Fisiología de la serotonina

El rol bioquímico de la serotonina se ha descrito desde 1937 cuando fue aislado en las células enterocromafines del tracto gastrointestinal, razón por la cual se denominó de forma inicial enteramina (5). En el año 1952 se describió su función como neurotransmisor (5) y hacia el final de la década de los años '80 se aisló en las células beta pancreáticas (6). Es relevante mencionar que los desórdenes en el metabolismo del triptófano se han descrito en casos de cáncer de vejiga y de otros tejidos, esclerodermia, lupus eritematoso sistémico, embarazo,

tuberculosis, porfirias, artritis reumatoidea y diversas enfermedades renales desde 1958 (7).

Su nombre bioquímico actualmente aceptado es 5-hidroxitriptamina (5-HT) pues se produce por la hidroxilación en la posición 5 del aminoácido esencial triptófano (W o Trp) mediante la acción de las enzimas 5-triptófano-hidroxilasa (Tph), y por una descarboxilación que permite sea sintetizada la serotonina en su forma activa (8). La medición de triptófano elevada en sangre se ha presentado en casos de diabetes mellitus (DM) y de obesidad, junto con aminoácidos como leucina, isoleucina, valina, fenilalanina y tirosina (9).

Respecto a sus funciones se han descrito tres grupos grandes de actividades: en primer lugar, en el sistema nervioso como neurotransmisor, en los sistema endocrino e inmune como una hormona, y a nivel paracrino en la regulación del metabolismo de los carbohidratos. A nivel neuroendocrino se debe resaltar que esta monoamina no atraviesa la barrera hematoencefálica (10) aunque tiene actividad $\text{Na}^+ \text{K}^+$ ATPasa en los astrocitos (8), lo que permite que participe en el control de la conducta alimentaria, la actividad motora, los estados de conciencia y de ánimo, la actividad sexual y los patrones de aprendizaje (11). Las alteraciones de la 5HT a nivel cerebral pueden llevar a cambios en la longevidad y función neuronal llevando a fenómenos neurodegenerativos, y en últimas desencadenar enfermedades neuropsiquiátricas (11).

Fuera del sistema nervioso central la 5HT funciona como una hormona periférica regulando la vasoconstricción, la motilidad intestinal, la reparación hepática y la inmunidad mediada por las células T (10). La expresión de sus receptores está relacionada con los neutrófilos, eosinófilos, monocitos, macrófagos, células dendríticas, mastocitos y los linfocitos asesinos naturales (12).

La actividad cerebral de serotonina participa en la regulación de los sistemas cardiovascular, reproductivo y endocrino, especialmente en el páncreas endocrino (11), donde se ha hallado la captación específica del L-5-hidroxitriptófano (5HTP) (13). La serotonina es una señal autocrina en las células beta durante demandas metabólicas altas (embarazo y dieta rica en grasas) (14). Asimismo, la secreción de 5HT e insulina sirven como señales de suficiencia energética (4) y suprimen la termogénesis adaptativa en el tejido adiposo marrón (5). De forma más específica en el metabolismo de los carbohidratos se ha especificado que la 5HT estimula la glucogenogénesis a concentraciones nanomolares, y la inhibe a concentraciones micromolares en los hepatocitos (10, 13).

Adicionalmente existe bibliografía que respalda la relación estrecha entre la serotonina y la insulina: los biólogos clásicamente miden la 5HT como indicador de la liberación de insulina (6), la insulina es secretada en gránulos secretores en conjunto con la serotonina (6, 13-14), y la serotonina realiza funciones paracrinas desde las células beta hacia las células alfa para inhibir la secreción de glucagón como un mecanismo de control (14). Recientemente se ha incluido en esta relación al transportador de serotonina dependiente de sodio (5HTT o SERT) que podría actuar equilibrando niveles intra y extracelular de la amina, modulando los efectos de la 5HT sobre las células, específicamente en la secreción de insulina (5, 13).

La serotonina como reguladora del apetito

En adición a las funciones anteriores se han implicado efectos de la 5HT sobre la regulación de la ingesta de comida, el balance energético, y la homeostasis de glucosa en conjunto con la leptina influenciando vías neuronales comunes (1, 13) en los núcleos hipotalámicos medial ventral, medial dorsal, paraventricular, lateral y arqueado (1), de igual forma se han hallado receptores serotoninérgicos fuera del hipotálamo en coexpresión con los receptores de leptina en neuronas con actividad 5-triptófano-hidroxilasa 1 (Tph1) de la glándula pineal

y células del timo, el bazo, enterocromafines del tracto gastrointestinal y de otros tejidos (5, 10, 13).

Los receptores serotoninérgicos

Los efectos serotoninérgicos son mediados por receptores 5-HT agrupados en siete familias (HTR1 al HTR7) expresadas a nivel central y periférico (5, 13, 15, 16) (Tabla 1). Dentro de las siete familias existen 15 subtipos de receptores metabotrópicos y 5 subtipos ionotrópicos. Los receptores metabotrópicos a su vez se dividen en cuatro grupos: acoplados a proteínas Gi/o, Gq/11, G8 y a Gi/o y Gq/11 simultáneamente (11, 16).

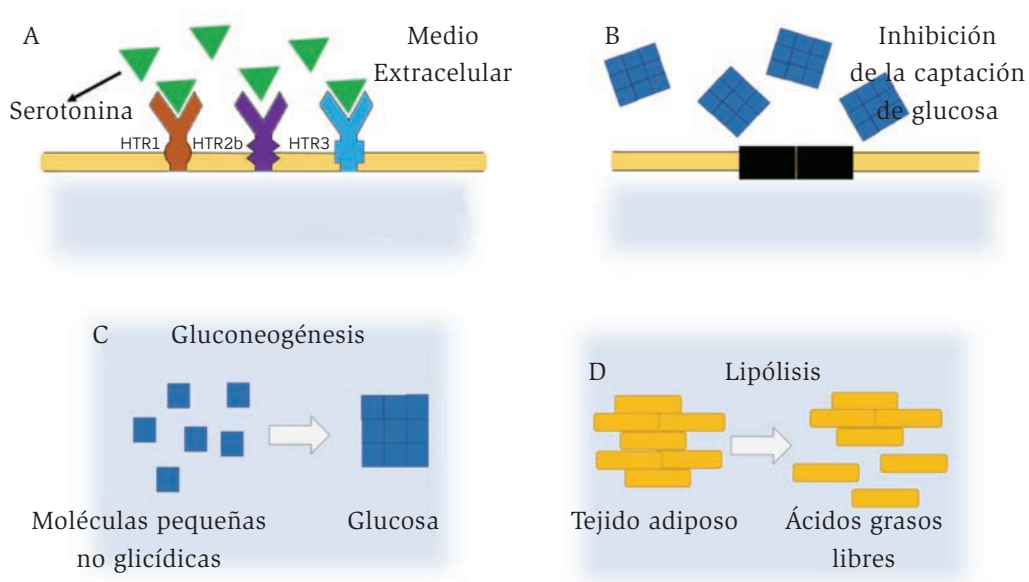
TABLA 1. FAMILIAS DE RECEPTORES SEROTONINÉRGICOS

FAMILIA DE RECEPTOR 5HT	CLASIFICACIÓN	SISTEMA DE TRANSDUCCIÓN
1 (Subtipos a, b, d, e, f)	Metabotrópicos	Disminuyen el AMPc
2 (Subtipos a, b, c)	Metabotrópicos	Aumentan la fosfocreatina
3 (Subtipos a, b, c, d, e)	Ionotrópicos	Conductancia de iones Na ⁺ , K ⁺ y Ca ²⁺
4	Metabotrópicos	Aumentan el AMPc
5 (Subtipos a, b)	Metabotrópicos	Disminuyen el AMPc y movilizan Ca ²⁺
6	Metabotrópicos	Mecanismo desconocido
7 (Subtipos a, b, d)	Metabotrópicos	Aumentan el AMPc

Fuente: Elaborado por los autores a partir de Chang-Myung et al, Cataldo et al, Zhou et al y Chen et al.

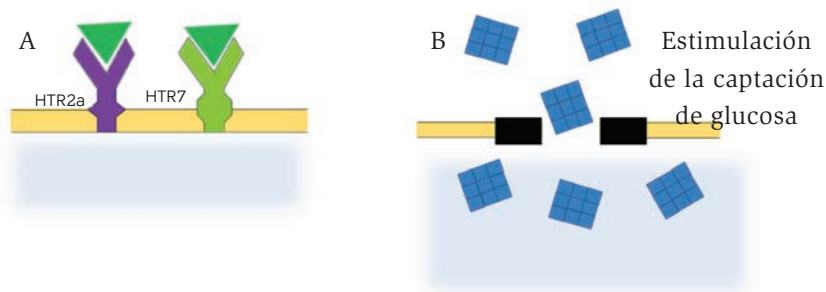
El efecto de estimulación de la serotonina depende del tipo de receptor o la cantidad de estos (13), por ejemplo, la 5HT podría activar receptores específicos expresados en células beta u otras en el islote de Langerhans autocrina y paracrinamente (13, 17). Específicamente la serotonina promueve la secreción de insulina estimulada por glucosa a través de receptores HTR1, HTR2b y HTR3 favoreciendo la gluconeogénesis y lipólisis, e inhibiendo la captación hepática de glucosa (10, 13-14, 18), el HTR2a y el HTR7 a su vez incrementan la absorción de glucosa (10). Por otra parte los receptores 5HT1 llevan a la inhibición de la secreción de glucagón (14) (Figuras 1 y 2).

FIGURA 1. Receptores serotoninérgicos tipos 1, 2b y 3



A. Estimulación de receptores HTR1, HTR2b, y HTR3 por la serotonina.
 B. Efecto inhibitorio sobre la captación de glucosa.
 C. Efecto de estimulación sobre la gluconeogénesis
 D. Efecto de estimulación sobre la lipólisis

FIGURA 2. Receptores serotoninérgicos tipos 2a y 7



A. Estimulación de receptores HTR2a y HTR7 por la serotonina.B. Efecto de estimulación de la captación de glucosa.

El sistema serotoninérgico

A partir de su origen embrionario las neuronas serotoninérgicas se consideran las primeras productoras de insulina, luego migran al páncreas y hacen parte de la especialización de las células beta (4). Incluso las neuronas del núcleo de rafe y las células beta comparten factores de transcripción para su formación y diferenciación (4, 13). A esta relación del hipotálamo

y los núcleos del rafe con el sistema endocrino se le denomina sistema serotoninérgico central.

Se sugiere que el 2 % de la serotonina corporal se almacena en el sistema central, el resto en se produce principalmente por células enterocromafines del intestino luego de estar expuestas a estímulos mecánicos o químicos (5, 10, 13), a partir de esta producción al liberarse la serotonina en el intestino tras episodios de ingesta, esta se capta por el epitelio intestinal, el endotelio, el hígado

y el pulmón, el remanente permanece en el plasma y en especial en las plaquetas (el principal reservorio de serotonina, es 25000 veces mayor a la concentración en plasma libre de plaquetas), finalmente la amina puede interactuar con diferentes tejidos en los que estén presentes sus receptores, en especial las células alfa y beta pancreáticas, por lo que se dice entonces que los islotes de Langerhans poseen un sistema serotoninérgico propio, permitiéndole un control menos dependiente del nivel central y se le denomina como sistema serotoninérgico periférico (13, 17).

El sistema serotoninérgico en la Diabetes Mellitus

Una vez la serotonina interactúa con las células beta pancreáticas ocurren los siguientes siete pasos (18):

1. Se activa el receptor 5HT específico.
2. Se activan familias de proteínas G (en los receptores 5HT metabotrópicos) o se da el cierre de canales iónicos sensibles al K^+ (en los receptores 5HT₃, ionotrópicos).
3. Despolarización de la membrana de la célula beta.
4. Apertura de canales de Ca^{2+} dependientes de voltaje.
5. Entrada de Ca^{2+} a la célula beta.
6. Estimulación de la exocitosis de gránulos de insulina.
7. En los casos en los que se activa el receptor 5HT₃, la célula beta puede quedar sensibilizada a nuevas despolarizaciones inducidas directamente por la glucosa.

Cuando este proceso no funciona adecuadamente (por alteraciones de la concentración de la serotonina, de la afinidad ligando-receptor, o en los eventos posteriores a la activación del receptor 5HT), pueden ocasionarse alteraciones que lleven a trastornos de la conducta alimentaria, resistencia a la insulina, obesidad, hipertensión arterial y síndrome metabólico (SM) (11). Por ejemplo, en los pacientes con DM y SM se han encontrado disminuciones en los niveles de triptófano libre y del ratio de triptófano libre/total posiblemente por una menor actividad de la enzima 5-triptófano-hidroxilasa (Tph2) (11), de igual forma se ha sugerido que los genes que codifican para las enzimas Tph podrían estar en relación

con la génesis de la Diabetes del Adulto de Aparición Juvenil (MODY, por el inglés *Maturity Onset Diabetes of the Young*) (6) y que los polimorfismos tanto de las enzimas Tph como de los receptores 5HT podrían asociarse a hiperfagia y obesidad (5, 15).

Es igualmente apreciable la relación descrita de las alteraciones de la serotonina con casos de síndrome carcinoide y de complicaciones vasculares de la DM, en primer lugar, cuando hay metástasis intestinales con compromisos en células enterocromafines y aumento de 5HT circulante, se describen intolerancia a la glucosa y bajos niveles de insulina, al parecer los altos niveles de la amina podrían disminuir la secreción o la acción de la insulina (13). De igual forma, un estudio afirma que los niveles altos de 5HT son biomarcadores para las complicaciones diabéticas; con correlaciones positivas se ha establecido que otro metabolito del triptófano, el ácido 5-hidroindolacético (5-HIAA), se relaciona con enfermedad coronaria y con estadios tempranos de nefropatía diabética por la relación con la producción de colágeno tipo IV y factor de crecimiento transformante en las células mesangiales (12).

Dos estudios adicionales logran aportar mayor evidencia a esta relación, el de Rosen y cols., y el *Shanghai Diabetes Study*. En el primer estudio se encontró que los pacientes diabéticos excretan un promedio significativo mayor de cantidades de otro metabolito del triptófano, el ácido xanturénico, después de una prueba oral con una carga de 10 g de triptófano (7), luego, para clarificar el patrón metabólico del triptófano en la diabetes se midieron sus metabolitos en orina encontrando como una anomalía notable el incremento en la excreción urinaria del ácido xanturénico antes y después de la administración de triptófano. Esta concentración fue anormal siempre en el grupo de diabetes y hasta cinco veces mayor en comparación al grupo de los controles (7). En el estudio prospectivo, *Shanghai Diabetes Study*, se incluyeron 213 participantes durante 10 años y fueron evaluados en cuanto al desarrollo de DM, una de las mediciones realizadas fue triptófano en ayunas y arrojó como resultados que el grupo de diabetes siempre tuvo mayores niveles de triptófano en comparación al control, y además una relación en la cual se establece que

mayores niveles séricos de triptófano se encontraban más casos de resistencia a la insulina, hipertrigliceridemia, hipertensión y SM (9).

El sistema serotoninérgico y las dianas farmacológicas en el control glucémico

En síntesis, existen tres grupos farmacológicas que pueden estar relacionados con el sistema serotoninérgico y el control glicémico: los antidepresivos en especial a inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), los agonistas de receptores 5HT y los antagonistas de receptores 5HT y enzimas Tph. A continuación, se expone la evidencia relacionada con cada uno de estos grupos y sus implicaciones como dianas farmacológicas.

In vivo se ha demostrado la mejoría de la tolerancia a la glucosa en ratones salvajes tratados con liberadores de serotonina y el anorexígeno fenfluramina (hoy retirado del mercado) (1), asimismo se han descrito otras relaciones entre el uso de antidepresivos y el control glucémico, por ejemplo, un estudio mostró que las conductas de autocuidado no podrían explicar completamente la asociación entre depresión y mal control diabético (3) y que algunos antidepresivos incluso podrían tener efecto hiperglucemiante, como los antidepresivos tricíclicos y tetracíclicos, en especial la nortriptilina (3). En contraparte, el principal grupo farmacológico con potencial efecto hipoglucemiante son los ISRS, que pueden potenciar la disminución del peso, de la glucemia, la hemoglobina glicosilada (HbA1c) y reducir los requerimientos de insulina, además de prevenir desórdenes neurológicos secundarios (3, 11, 14). En la Tabla 2 además sintetizamos siete estudios sobre el posible efecto hipoglucemiante utilizando ISRS, en cinco de los cuales se encontró una correlación positiva (5).

En lo que concierne al grupo farmacológico de los agonistas 5HT los hallazgos de evidencia son bastante homogéneos, en el siguiente apartado separados los estudios encontrados para cuatro tipos de medicamentos:

- Agonistas de receptores 5HT1: Estudios *in vivo* del tratamiento usando la molécula 8-hidroxi-2-n-propilamino, un agonista del 5HT1a en neuronas del núcleo

TABLA 2. ESTUDIOS DE CONTROL GLUCÉMICO MEDIANTE ISRS			
AUTOR PRINCIPAL	AÑO	ISRS	RESULTADOS
Lustman	2000	Fluoxetina	Efecto hipoglucemiante y disminución ponderal
Dhvale	2000	Escitalopram	Efecto hipoglucemiante
Lustman	2006	Sertralina	Efecto hipoglucemiante
Paile-Hynäviren	2007	Paroxetina	Sin cambios significativos
Echeverry	2009	Sertralina	Efecto hipoglucemiante e hipotensor
Nicolau	2013	Citalopram	Sin cambios significativos
Petrak	2015	Sertralina	Efecto hipoglucemiante

Fuente: Elaborado por los autores a partir de Chang-Myung et al.

anterior accumbens y los núcleos paraventriculares del hipotálamo, y del agonista de 5HT1b denominado CP-93,129 llevaron una disminución de la ingesta alimentaria. Efectos similares han sido descritos para los agonistas del receptor 5HT6 (11).

- Agonistas de receptores 5HT2: El tratamiento de ratones intolerantes a la glucosa con agonistas selectivos a receptores 5HT2c en neuronas del hipotálamo llevó a disminución del apetito y mejoró la sensibilidad a la insulina (11). En otro estudio se menciona que la actividad serotoninérgica en el núcleo paraventricular del hipotálamo inducida por estos fármacos produjo mejoras en la homeostasis de glucosa a concentraciones que no tuvieron efectos secundarios (15).
- Agonistas de receptores 5HT4: Los fármacos procinéticos mosaprida y prucaloprida, son agonistas de los receptores 5HT4 y parcialmente de los receptores 5HT3, y han demostrado tener efectos hipoglucemiantes e hiperinsulínicos. Otro grupo de este fármaco, la cisaprida, no ha mostrado el mismo efecto (19).
- Agonistas de múltiples receptores 5HT: El incremento de neurotransmisión serotoninérgica central con el uso de agonistas múltiples como metergoline y quizapine ha logrado llevar a la supresión de ingesta de grasas y proteínas (19).

El tercer grupo farmacológico comprende a los antagonistas de receptores 5HT y de enzimas Tph. Sobre

los antagonistas de receptores 5HT, como ketanserin y methysergide, la evidencia afirma que disminuyen la glucosa sérica (10) y en el caso específico del methysergide, este antagonizó el incremento de insulina inducido por 5HT, llevando en últimas a hiperglucemia (10). Por otra parte, las moléculas inhibitoras de Tph1 (en estudio para tratamientos de obesidad y diabetes) han demostrado que pueden reducir los niveles de 5HT circulantes, confiriendo protección frente a efectos metabólicos adversos de obesidad (5, 13).

Es relevante considerar además que algunos autores mencionan que se podrían utilizar los receptores 5HT de las células alfa como diana farmacológica para reducir la secreción de glucagón en la diabetes y ejercer un efecto de regulación paracrina (14).

CONCLUSIONES

La serotonina es una amina derivada del metabolismo del triptófano por acción de las Tph, cuenta con un transportador específico y siete familias de receptores (los receptores 5HT₃ son ionotrópicos, en las otras seis familias son metabotrópicos). Tiene descritas tres grupos de funciones: como neurotransmisora, como hormona y con acción paracrina para regular el metabolismo de los carbohidratos. Existen dos sistemas serotoninérgicos, el central dado por múltiples núcleos del hipotálamo y los núcleos del rafe, y el periférico dado por células enterocromafines, las células endocrinas del páncreas y otros tejidos.

Estos dos sistemas en conjunto permiten que la serotonina actúe de forma autocrina durante señales de suficiencia metabólica, y de forma paracrina en el control

de la termogénesis y la glucogenogénesis hepática. Esta amina además actúa sobre las células beta para liberar de forma conjunta la hormona reguladora insulina y de forma inhibitoria sobre las células alfa para controlar la secreción del glucagón. Un estudio refiere además la existencia de células con coexpresión de receptores de leptina en los procesos de regulación del apetito.

Posteriormente, se presentó la evidencia existente sobre el rol del triptófano y la serotonina en la fisiopatología de la DM, la obesidad y el SM. También ha sido involucrado en casos de síndrome carcinoide y de complicaciones vasculares de la DM, en especial la nefropatía diabética. Dos estudios, incluyendo un estudio multicéntrico en Asia, mencionan además el uso potencial de dos metabolitos de la amina (ácidos 5-hidroindolacético y xanturénico) en el diagnóstico de diabetes. Se analizaron siete estudios del uso de los antidepresivos tipo ISRS y su potencial efecto hipoglucemiante encontrando que en cinco de los estudios se evidenció este fenómeno, otros dos grupos farmacológicos (los agonistas de receptores 5HT y los antagonistas de receptores 5HT y enzimas Tph) tienen evidencia variada que anuncia un efecto hipoglucemiante en los agonistas 5HT de diferentes clases, e hiperglucemiante en los antagonistas 5HT y de las enzimas Tph. Un estudio menciona adicionalmente relevante el poner en consideración como diana terapéutica los receptores 5HT de las células alfa para modular la secreción de glucagón. Este campo de la biología celular y molecular, la endocrinología y la farmacología promete nuevos hallazgos en la relación de esta sustancia en la diabetes y otras enfermedades, así como la necesidad de mayor desarrollo en nuevos medicamentos hipoglucemiantes.

REFERENCIAS

1. Wade JM, Juneja P, MacKay AW, Graham J, Havel PJ, Tecott LH, et al. Synergistic Impairment of Glucose Homeostasis in ob/ob Mice Lacking Functional Serotonin 2C Receptors. *Endocrinology*. 2008 Mar; 149(3): 955-61.
2. Prabhakar V, Gupta D, Kanade P, Radhakrishnan M. Diabetes-associated depression: The serotonergic system as a novel multifunctional target. *Indian J Pharmacol*. 2015 Jan-Feb; 47(1): 4-10.
3. Knol MJ, Derijks HJ, Geerlings MI, Heerdink ER, Souverein PC, Gorter KJ, et al. Influence of antidepressants on glycaemic control in patients with diabetes mellitus. *Pharmacoepidemiology and drug safety*. 2008; 17: 577-58.

4. Ohta Y, Kosaka Y, Kishimoto N, Wang J, Smith SB, Honig G, et al. Convergence of the Insulin and Serotonin Programs in the Pancreatic-Cell. *Diabetes*. 2011 Dec; 60(12): 3208-16.
5. Chang-Myung O, Sangkyu P, Hail K. Serotonin as a New Therapeutic Target for Diabetes Mellitus and Obesity. *Diabetes Metab J*. 2016; 40: 89-98.
6. Robinson R. Serotonin's Role in the Pancreas Revealed at Last. *PLoS Biology*. 2009; 7(10):e1000227.
7. Oka M, Leppänen VVE. Metabolism of Tryptophan in Diabetes Mellitus. *Acta Medica Scandinavica*. 1963; 173, fasc. 3. 361-64.
8. Manjarrez G, Herrera-Márquez JR, Bueno-Santoyo S, González-Ramírez M, Hernández-Rodríguez J. Cambios en la biosíntesis de serotonina cerebral en ratas con diabetes mellitus inducida por estreptozotocina. *Revista de Investigación Clínica*. 2000; 52(5): 509-15.
9. Chen T, Zheng X, Ma X, Bao Y, Ni Y, Hu C, et al. Tryptophan Predicts the Risk for Future Type 2 Diabetes. *PLoS ONE*. 2016, 11(9): e0162192.
10. Watanabe H, Rose MT, Aso H. Role of peripheral serotonin in glucose and lipid metabolism. *Current Opinion in Lipidology*. 2011, 22: 186-191.
11. Shpakov AO, Derkach KV, Berstein LM. Brain signaling systems in the Type 2 diabetes and metabolic syndrome: promising target to treat and prevent these diseases. *Future Sci. OA*. 2015, 1(3), FSO25.
12. Yang Y, Huang H, Xu Z, Duan JK. Serotonin and Its Receptor as a New Antioxidant Therapeutic Target for Diabetic Kidney Disease. *Journal of Diabetes Research*, 2017. ID7680576.
13. Cataldo LR, Cortés VA, Galgani JE, Olmos PR, Santos JL. Papel de la serotonina periférica en la secreción de insulina y la homeostasis de la glucosa. *Nutr Hosp*. 2014; 30: 498-508.
14. Almaça J, Molina J, Menegaz D, Slepak V, Berggren PO, Caicedo A. Human Beta Cells Produce and Release Serotonin to Inhibit Glucagon Secretion from Alpha Cells. *Cell Reports*. 2016, 17, 3281-91.
15. Zhou L, Sutton GM, Rochford JJ, Semple RK, Lam DD, Oksanen LJ, et al. Serotonin 2C Receptor Agonists Improve Type 2 Diabetes via Melanocortin-4 Receptor Signaling Pathways. *Cell Metab*. 2007 Nov; 6(5): 398-405.
16. Chen H, Hong F, Chen Y, Li J, Yao YS, Zhang Y, et al. Activation of islet 5-HT4 receptor regulates glycemic control through promoting insulin secretion. *European Journal of Pharmacology*, 2016. 789: 354-61.
17. Bennet H, Balhuizen A, Medina A, Dekker-Nitert M, Ottosson-Laakso A, S. Essén S, et al. Altered serotonin (5-HT) 1D and 2A receptor expression may contribute to defective insulin and glucagon secretion in human type 2 diabetes. *Peptides*, 2015. 71: 113-120.
18. Kim K, Oh CM, Ohara-Imaizumi M, Park S, Namkung J, Yadav VK, et al. Functional Role of Serotonin in Insulin Secretion in a Diet-Induced Insulin-Resistant State. *Endocrinology*. 2015 Feb; 156(2): 444-452.
19. Smith BK, York DA, Bray GA. Activation of hypothalamic serotonin receptors reduce intake of dietary fat and protein but not carbohydrate. *Am J Physiol*. 1999 Sep; 277(3 Pt 2): R802-11.