

Amilina: hormona pancreática de glucorregulação

Amylin: pancreatic hormone of glucose regulation

Ana Maria Gonçalves*, M^a Cristina Esteves, Jorge L. Caldeira

Resumo

A diabetes tipo I e os estadios avançados de diabetes tipo II são caracterizados por alterações do metabolismo glucídico resultantes da lesão da célula β pancreática, com conseqüente perda da secreção de insulina. É elevado o número de doentes em que, apesar das adequadas medidas terapêuticas, o bom controle metabólico, tão necessário na prevenção das complicações tardias, é difícil de ser alcançado. As alterações no esvaziamento gástrico têm vindo a ser valorizadas na dificuldade do controlo metabólico, ao impedir a coordenação entre o aparecimento da glucose na circulação e a actividade da insulina. A amilina, é reconhecida actualmente como a 3.^a hormona da glucorregulação, intervindo na homeostase glucídica ao actuar como moduladora do esvaziamento gástrico. Discutem-se outros possíveis mecanismos de acção desta hormona, ainda não claramente esclarecidos. O reconhecimento de que esta hormona se encontra diminuída em doentes diabéticos, bem como o reconhecimento de suas acções, perspectiva a administração de análogos de amilina como uma nova forma de intervenção terapêutica.

Palavras chave: amilina, glucorregulação, alterações do esvaziamento gástrico na diabetes

Abstract

Type I or late-stage (insulin-deficient) type II diabetes is characterized by impaired glucose homeostasis that results from the destruction of pancreatic β -cells and subsequent loss of insulin production. In many patients optimal metabolic control, essential for the prevention of diabetic complications, is difficult to obtain. Abnormalities of gastric emptying are now recognized contributors to variations in glycemic control.

*Assistente Hospitalar Graduada de Oftalmologia do Hospital de Santo António dos Capuchos, Lisboa
Recebido para publicação a 08.11.97

Amylin is now recognised as the third pancreatic hormone involved in the control of glucose homeostasis. Its actions include the modulation of gastric emptying while diverse other effects are still under discussion. Today, recognition of the fact that the level of this hormone is diminished in diabetic patients, together with knowledge of its actions, leads to a possible new future therapeutic perspective involving the administration of amylin analogues.

Key words: amylin, glucose homeostasis, gastric emptying in diabetes

Introdução

A amilina, polipéptido inicialmente isolado da substância amilóide do pâncreas, foi identificada em 1987^{1,2}. Trata-se de um hormona secretada pela célula β , conjuntamente com a insulina, com importantes funções na glucorregulação. É sintetizada inicialmente como um pró-poli-peptido com 89 aminoácidos, o qual é posteriormente clivado em péptido activo de 37 aminoácidos. A sua síntese é regulada por um gene situado no cromossoma 12. A maior parte da amilina encontra-se armazenada com a insulina nos grânulos da célula β e em pequenas quantidades nas raízes ganglionares dorsais do estômago, pulmão e SNC^{1,2,3}. É secretada conjuntamente com a insulina em resposta à subida da glicemia. No adulto normal a amilina circula no plasma com um perfil muito semelhante ao da insulina, em concentrações picomolares (aproximadamente 5% da insulina) atingindo o seu pico de concentração no período pós-prandial⁴.

Nos doentes diabéticos tipo I e nos tipo II de longa evolução, a par da diminuição da secreção em insulina, a amilina encontra-se igualmente em menores concentrações^{5,6}.

Estudos recentes sugerem que esta hormona está envolvida na glucorregulação, ao intervir na modulação do esvaziamento gástrico e provavelmente (demonstrado em estudos animais) na inibição da secreção de insulina e de glucagina^{1,2,7,8}. Deste modo, a amilina é actualmente reconhecida como uma importante hormona da glucoregulação.

As três hormonas da glucorregulação

A amilina, com a insulina e a glucagina, constituem as três importantes hormonas pancreáticas da glucorregulação.

Em geral, a insulina e a glucagina parecem ter efeitos contrários sobre as funções metabólicas. Mas, in vivo, mais do que o valor absoluto de cada hormona é a relação insulina/glucagina a determinante da homeostase.

A insulina, reconhecida desde 1921, é considerada a

“hormona da abundância”, já que com efeitos predominantemente anabólicos conduz ao aumento de síntese proteica, lipídica e de glicogénio.

No fígado, actua promovendo a síntese de glicogénio (através da estimulação da glucogénese e inibição da glucogenólise e neoglucogénese) e síntese de VLDL. No músculo esquelético promove a síntese proteica através da estimulação da proteinogénese e inibindo a proteínólise. No adipócito actua pela estimulação da lipogénese e inibição da lipólise.

A glucagina, reconhecida desde 1923 pelo seu efeito hiperglicémico, possui um efeito predominantemente catabólico, promovendo a glucogenólise, neoglucogénese, lipólise e cetogénese.

Estudos de imunolocalização e microscopia electrónica demonstraram a presença de amilina nos grânulos da célula β , sugerindo que o precursor da amilina é transferido com a pró-insulina para o aparelho de Golgi, onde a mesma maquinaria enzimática o cliva num péptido activo, com uma sequência \approx 50% análoga ao CRP1 e CRP2 (calcitonin gene related-peptid). A amilina é co-secretada com a insulina em resposta à subida da glicémia. Mas, se a estimulação com glucose e arginina induzem a secreção tanto de insulina, como de amilina, a secreção de amilina parece revelar-se superior à de insulina, sugerindo que possa haver variação na secreção destas hormonas de célula para célula ou que a célula β possa libertar selectivamente grânulos de insulina ou de amilina^{2,5,9}.

Efeitos da amilina

Após a ingestão de alimentos, os nutrientes passam do estômago para o intestino delgado onde são absorvidos e actuam com as incretinas estimulando a célula β pancreática.

Enquanto que no indivíduo saudável a concentração plasmática de amilina se eleva rapidamente após a ingestão de uma sobrecarga de glucose oral, no diabético tipo I a amilina em jejum não é dectável, e não se eleva após a ingestão de glucose; no doente diabético tipo II insulínopénico, a concentração de amilina basal, apesar de pouco elevada, não sofre a característica elevação pós-prandial⁴. Nos últimos anos, vários efeitos da amilina têm vindo a ser reconhecidos.

Estudos animais e humanos evidenciaram que a amilina atrasa o esvaziamento gástrico, regulando assim a velocidade de absorção dos nutrientes⁴.

Descreve-se também um efeito da amilina sobre a estimulação da glucogénese hepática, promovendo o armazenamento hepático da glucose sobre a forma de glicogénio. Contudo, desconhece-se se este efeito se exerce de forma directa com activação enzimática ou se é secundário à inibição da secreção de glucagina

promovida pela amilina. Este aspecto, torna-se também importante na diabetes tipo I pois, por carência de insulina e amilina, as reservas hepáticas de glucogénio, tão necessárias para a correcção das hipoglicémias, podem encontrar-se depletadas¹⁰. Outras acções ainda não claramente esclarecidas de amilina são a inibição da secreção de glucagina e a inibição da síntese de glicogénio e de lactato pelo músculo esquelético^{1,10}. Efeitos como a inibição da síntese da insulina, vasodilatação, diminuição do nível sérico do cálcio ionizado foram igualmente descritos¹. No entanto, mais estudos são necessários para esclarecer os mecanismos e o significado fisiológico destes efeitos.

Autores há, que sugerem ainda, que o défice de secreção de amilina pode anteceder o de insulina, constituindo, deste modo, um marcador precoce de lesão célula β e insulínoddependência. A favor desta hipótese se baseam diversos estudos animais sobre o efeito da estreptozocina na secreção celular β . Assim, verificou-se no ratinho que doses altas de estreptozocina inibem a secreção de insulina e amilina. Quando a estreptozocina é administrada em doses baixas, os níveis de insulínemia permanecem normais, mas a secreção de amilina torna-se muito reduzida⁹. No entanto, também as consequências desta redução de amilina não estão claramente esclarecidas.

Alterações da motilidade gástrica na diabetes e amilina

As alterações do esvaziamento gástrico são frequentes no doente diabético e contribuem para a dificuldade do controle metabólico, ao impedir a correcta coordenação entre a hiperglicemia pós-prandial e a actividade da insulina. No indivíduo normal o esvaziamento gástrico resulta da actividade motora do estômago, coordenada pela actividade vagal, reflexos gástricos, intestinais e actividade de hormonas e péptidos intestinais. Apresenta variações intra e interindividuais, sendo ainda influenciado por factores tão diversos como o estado físico e a composição da refeição, dieta prévia ou índice de massa corporal.

No diabético todo o mecanismo de esvaziamento gástrico e das suas alterações é ainda mais complexo e a sua patogenia está mal esclarecida. As alterações da motilidade gastrointestinal estão presentes em mais de metade dos doentes diabéticos, havendo evidência quer de atraso, quer de aceleração do esvaziamento gástrico. Estas alterações têm, contudo, pouca relação com a sintomatologia. Na parede intestinal, inervada pelos plexus de Auerbach e Meissner, é reconhecido que o movimento de qualquer nutriente envolve a coordenação da actividade simpática (inibidores do esvaziamento gástrico), parasimpática (estimulantes da peristalse)

e dopaminérgica (inibidora da peristalse).

A neuropatia autonómica foi inicialmente responsabilizada pelas alterações da motilidade do tubo digestivo, mas verificou-se que a dismotilidade nem sempre é irreversível e não poderá ser atribuída unicamente à disautonomia^{11,12}. Horovitz et al. mostraram que o esvaziamento gástrico de sólidos e líquidos está atrasado em 50% dos diabéticos com duração média de 14 anos de doença^{11,12}.

Recentemente, Philips et al. encontraram esvaziamento gástrico acelerado após administração de soluto glucosado em diabéticos tipo II de início recente, assintomáticos e sem evidência de neuropatia autonómica. Mas, se o rápido esvaziamento gástrico é factor etiológico ou a consequência da diabetes permanece em discussão. Para este autor, o rápido esvaziamento gástrico produziria aumento de glicemia pós-prandial que sob o efeito da glucotoxicidade resultaria em diabetes tipo II¹³. A constatação de Nowak et al de que o rápido esvaziamento gástrico também ocorre na diabetes tipo I, levou a admitir outras hipóteses etiológicas na dismotilidade do diabético¹⁴.

A motilidade antro-duodenal normal inclui três fases: fase de quiescência motora, fase de contrações irregulares e fase de contrações de grande amplitude. Na diabetes de longa duração verifica-se que a 3.ª fase está frequentemente ausente¹⁵. Este efeito, pode reflectir um estado de hiperglicemia prolongada, sendo esta também responsabilizada por retenção de sólidos não digeridos. Assim, o facto de não haver relação entre o esvaziamento gástrico e a severidade da lesão autonómica ou o nível de HbA1 glicosilada, sugere que o esvaziamento gástrico está mais relacionado com as variações agudas da glicémia que com a hiperglicemia crónica^{12,15}.

Fraser et al. admitem ainda que a hiperglicemia atrasa o esvaziamento gástrico ao suprimir a motilidade do antro gástrico, estimulando simultaneamente a contractilidade pilórica isolada¹⁶. Diversos autores admitem que a hiperglicemia pode actuar de diversas formas no esvaziamento gástrico, quer suprimindo a actividade vagal, quer alterando a secreção de várias hormonas intestinais, nomeadamente: motilina, amilina, glucagina, somatostatina e GIP.

Note-se ainda que, e segundo Schwarz et al., durante os períodos de hipoglicemia o esvaziamento gástrico é duas vezes mais rápido que o habitual^{17,18}. As alterações do esvaziamento gástrico são responsáveis por três tipos de implicações: sintomatologia gastrointestinal, alterações no controle glicémico e alterações na absorção de medicamentos.

Apesar do doente diabético apresentar uma alta prevalência de sintomatologia gastrintestinal (como nau-

seas, vômitos, desconforto abdominal e saciedade precoce), não parece haver relação directa entre sintomas e alterações do esvaziamento gástrico. Verifica-se ainda que mais de 50% dos doentes com esvaziamento gástrico alterado não apresenta sintomatologia. Mas, a principal repercussão das alterações do esvaziamento gástrico é a alteração da homeostase glicémica, com o esvaziamento gástrico acelerado a causar um pico plasmático da glicemia maior e mais precoce.

Em conclusão, no diabético, as alterações da motilidade pós-prandiais e do jejum são frequentes e as disfunções motoras gástricas são complexas e variáveis. O atraso de esvaziamento gástrico é especialmente frequente no diabético tipo I com evolução prolongada. No diabético tipo II de início recente o esvaziamento gástrico está frequentemente acelerado¹².

O atraso do esvaziamento gástrico tem vindo a ser tratado com algum êxito através de dieta adequada e de medicação com efeito procinético. Nos casos de esvaziamento gástrico acelerado, torna-se necessário o tratamento farmacológico com o objectivo de o retardar. Reconhecido o papel da amilina sobre o esvaziamento gástrico e reconhecidos os aminoácidos 20-29 como tendo influência na autoagregação, vários análogos foram sintetizados. Um destes é a pramlintide (tripoamilina, ac 137), em que os aminoácidos das posições 25, 28 e 29 foram substituídos por prolina. Obtem-se assim, um produto com actividade biológica semelhante à amilina, mas com melhores características farmacológicas, nomeadamente no que respeita à solubilidade e estabilidade⁴.

As características da pramlintide têm levado à sua utilização, verificando-se a diminuição dos níveis de glicémia pós-prandial, podendo assim contribuir para a melhoria do controle metabólico⁴.

Conclusão

As alterações do esvaziamento gástrico que muitos diabéticos apresentam, contribuem para a dificuldade do controle metabólico. A regulação do esvaziamento gástrico torna-se especialmente importante para melhorar a homeostase glucídica.

É incorrecto atribuir exclusivamente as alterações do esvaziamento gástrico à neuropatia autonómica. A alta prevalência dos sintomas gastrointestinais no diabético não é directamente relacionável com a dismotilidade.

Parece haver relação inversa entre o esvaziamento gástrico e os níveis de glicémia. As variações agudas da glicemia influenciam reversivelmente o esvaziamento gástrico — a hiperglicemia atrasa-o e a hipoglicemia acelera-o. O esvaziamento gástrico acelerado pode ser o responsável pelas súbitas elevações pós-prandiais da glicemia observadas no doente diabético tipo I e tipo II insulino-pénico.

Só recentemente foi reconhecido que a amilina intervem na glucorregulação, sendo-lhe atribuídos vários efeitos. A objectivação de que esta hormona se encontra diminuída em doentes diabéticos insulino-pénicos, aliado ao conhecimento de que um dos seus principais efeitos consiste no retardar do esvaziamento gástrico, conduz à hipótese de que a modulação do esvaziamento

gástrico por meios farmacológicos pode ser empregue para melhorar o controlo metabólico do doente diabético.

Actualmente estão a ser ensaiadas substâncias análogas desta hormona, as quais poderão revelar-se de grande utilidade para o controle metabólico do doente diabético.

Bibliografia

1. Ellenberg & Rifkin's. Diabetes Mellitus – Theory and Practice, fifth edition, 41-43.
2. Cooper GJS, Willis AC, Clark A, Turner RC, Sim RB, Reid KBM. Purification and characterization of a peptide from amyloid-rich pancreases of type 2 diabetic patients. Proc Natl Acad Sci USA 1987; 87: 8628- 8632.
3. Magali Abram. Amyline et pro-insuline dans le diabète non insulino-dépendant. Dossier de Diabetologie 1990; 42: 29-35.
4. Moyses C, Young A, Kolterman O. Modulation of gastric emptying as a therapeutic approach to glycaemic control. Diab Med 1996; 13: 534-538.
5. Bennet WM, Smith DM, Bloom SR. Islet amyloid polypeptide: does it play a pathophysiological role in the development of diabetes? Diab Med 1994; 11: 825-829.
6. Ludvik B, Lell B, Hartter E, Schnack C, Prager R. Decrease of stimulated amylin release precedes impairment of insulin secretion in type II diabetes. Diabetes 1991; 40: 1615-1619.
7. Macdonald IA. Physiological regulation of gastric emptying and glucose absorption. Diab Med 1996; 13: 511-513.
8. Kay Wagoner P, Chen Chen, Jennings F, Worley, Dukes D, and Gerry S. Oxford. Amyline modulates β -cell glucose sensing effects on stimulus-secretion coupling. Proc Natl Acad Sci USA 1993; 90: 9145- 9149.
9. Atsushi Ogawa, Virginia Harris, Sara K McCorkle, Roger H. Unger, amylin secretion from the rat pancreas and its selective loss after streptozotocin treatment. J Clin Invest 1990; 85: 973- 976.
10. Young AA, Cooper GJS, Carlo P, Rink TJ, Wang M. Response to intravenous injection of amylin and glucagon in fasted fed and hypoglycemic rats. Am J Physiol 1993; 264: 943-950.
11. Horowitz M, Fraser R. Disordered gastric motor function in diabetes mellitus. Diabetologia 1994; 37: 543- 551.
12. Horowitz M, Wishart JM, Jones KL, Hebbard GS. Gastric emptying in diabetes: an overview. Diab Med 1996; 13: S16 - S22.
13. Phillips WT, Schwarz JG, McMahan CA. Rapid gastric emptying of an oral glucose solution in type 2 diabetic patients. J Nucl Med 1992; 33: 1496-1500.
14. Nowak TV, Johnson CP, Wood CM, Adams MB, Roza AM, Kalbfleisch JH, et al. Evidence of accelerated gastric emptying in asymptomatic patients with insulin-dependent diabetes. Gastroenterology 1990; 98: A378.
15. M-F-S-C. Kong, Macdonald IA., Tattersall RB. Gastric emptying in diabetes. Diab Med 1996; 13: 112-119.
16. Fraser R, Horowitz M, Dent J. Hyperglycaemia stimulates pyloric motility in normal subjects. Gut 1991; 32: 475-478.
17. Schvarcz E, Palmer M, Aman J, Lindkvist B, Beckman K-W. Hypoglycaemia increases the gastric emptying rate in patients with type 1 diabetes mellitus. Diab Med 1993; 10: 660-663.
18. Berne C. Hypoglycaemia and gastric emptying. Diab Med 1996; 13: 528-530.