

**Beata Lubieniecka-Mazur, Małgorzata Czarny-Działak,  
Anna Majcherska-Kwietniak, Stanisław Głuszek**

Zakład Chirurgii i Pielęgniarstwa Klinicznego

Instytut Anatomii Prawidłowej i Funkcjonalnej

Wydział Nauk o Zdrowiu Akademii Świętokrzyskiej w Kielcach

Kierownik: prof. dr hab. n. med. Stanisław Głuszek

Dziekan: prof. zw. dr hab. W. Dutkiewicz

**CZY AMYLINA STANOWI POSTĘP W LECZENIU CUKRZYCY?****STRESZCZENIE**

Amylina jest hormonem produkowanym przez komórki beta trzustki i wydzielanym razem z insuliną w odpowiedzi na bodziec pokarmowy. W stosunku do insuliny pełni rolę uzupełniającą i wspomagającą regulację gospodarki węglowodanowej organizmu. Historia amyliny jest krótka, odkryto ją dopiero w 1987 r., ale jej znaczenie w patogenezie cukrzycy typu 2 okazuje się bardzo ważne. Złogi amyloidu w trzustce, którego najważniejszym składnikiem jest amyлина, stwierdza się w ponad 90% u osób z cukrzycą typu 2.

Przedstawiamy budowę amyliny, jej znaczenie we współczesnej medycynie, zależności istniejące między wydzielaniem IAPP (określenie amyliny) i innych hormonów oraz przypuszczalne przyczyny odkładania się jej w postaci amyloidu.

**Słowa kluczowe:** amyлина, IAPP, trzustka, amyloid, insulina.

**SUMMARY**

Amylin is produced by beta-cells of the pancreas and is secreted together with insulin hormone as an effect of nutritional stimulus. Amylin performs supplementing and supporting role in the control of carbohydrates' metabolism in organism. History of amylin is short – it was discovered in 1987 but its importance in pathogenesis of type 2 diabetes will be more essential. Amyloid deposits in the pancreas with amylin as a main structural element are confirmed in over 90% post mortem examination of persons with diabetes of type 2. We are describing construction of amylin, its significant role in contemporary medicine, existing relations between secreting and interactions with different hormones and expected causes of the accretion in the amyloid form.

**Key words:** amylin, IAPP, the pancreas, amyloid, insulin.

Definicja cukrzycy obejmuje wiele zaburzeń metabolicznych o różnorodnej etiologii, charakteryzujących się przewlekłą hiperglikemią i nieprawidłową przemianą węglowodanów, tłuszczów i białek (WHO 1999). Cukrzyca typu 1 i 2 stanowi ponad 90% przypadków cukrzycy. Pozostałe typy cukrzycy, wynikające z defektów genetycznych czynności komórek beta, defektów genetycznych działania insuliny, chorób zewnątrzwydzielniczej czynności trzustki, endokrynopatii, zakażeń, procesów auto-

immunologicznych, czy wwołane lekami lub substancjami chemicznymi stanowią łącznie mniej niż 10% wszystkich przypadków tej choroby.

Na regulację stężenia glukozy w osoczu krwi ma wpływ wiele hormonów, których wydzielanie podlega z kolei regulacji metabolicznej, nerwowej i również hormonalnej [1]. Mają one za zadanie utrzymanie stężenia glukozy we krwi w wąskim zakresie normy i utrzymanie równowagi między jej pojawianiem się w krążeniu (pochodzi ona wtedy z trzech źródeł: pokarmu wchłanianego w jelitach, glukoneogenezy i glikogenolizy), a jej wychwytem przez tkanki organizmu [1].

Obecnie uważa się, że głównymi hormonami regulującymi stężenie glukozy są: insulina, amylna, glukagon, glukagonopodobny peptyd-1 (GLP-1), glukozozależny peptyd insulinotropowy (GIP), adrenalina, kortyzol i hormon wzrostu. GLP-1 i GIP powstają w komórkach L jelita cienkiego i nazywane są hormonami inkretynowymi. Działają one pobudzająco na wydzielanie insuliny i amyliny z komórek beta trzustki sprawiając, iż wyrzut dwóch ostatnich hormonów z ziarnistości wewnątrzwydzielniczych komórek beta wysp Langerhansa trzustki po posiłku rozpoczyna się jeszcze przed wzrostem stężenia glukozy i aminokwasów we krwi [1, 2].

Ogólnie zależności w pobudzaniu i hamowaniu wydzielania wzajemnie między wymienionymi wyżej hormonami są następujące:

- pobudzająco na wydzielanie insuliny i amyliny z komórek beta działają: glukagon, hormony jelitowe – oprócz GIP i GLP-1 – gastryna, cholecystokinina, sekretyna, wazoaktywny peptyd jelitowy – VIP,
- hamująco na wydzielanie insuliny działają: insulina, amylna, katecholaminy, hormon wzrostu i kortyzol, a także: somatostatyna, pankreastatyna, peptyd pochodny genu kalcytoniny (CGRP), czynnik wzrostu – IGF-1.

## AMYLINA NADZIEJĄ DIABETOLOGII

Amylna jest peptydem zawierającym 37 aminokwasów, odkrytym stosunkowo niedawno, bo w 1987 r. przez prowadzących jednocześnie badania Westermarcka i Coopera [2, 3]. Westermarck nazwał odkryty przez swoją grupę badawczą peptyd – IAPP (islet amyloid polypeptide), a Cooper zidentyfikowany przez siebie związek nazwał amyliną. Obecnie obie nazwy używane są zamiennie.

Amylna wydzielana jest łącznie z insuliną w odpowiedzi na bodziec pokarmowy z ziarnistości komórek beta wysp Langerhansa trzustki. Można uznać, że jej działanie na regulację stężenia glukozy we krwi jest uzupełniające w stosunku do insuliny [1, 4]. Powoduje ona zahamowanie poposiłkowego wydzielania glukagonu z komórek alfa trzustki, spowolnienie opróżniania wypełnionego pokarmem żołądka i w związku z tym opóźnianie dowozu zawartej w pokarmie glukozy do jelit i jej wchłanianie, a co za tym idzie wspomaganie insuliny w regulacji stężenia glukozy we krwi [1, 2].

Na szczęście amylna nie hamuje wydzielania glukagonu podczas hipoglikemii wywołanej insuliną. Być może amylna jest brakującym ogniwem w leczeniu cukrzycy

i wszędzie tam, gdzie pacjent zmuszony jest przyjmować egzogenną insulinę jako leczenie podstawowe, dodanie do terapii u chorych niewyrównanych metabolicznie amyliny pozwoli wreszcie osiągnąć takie poziomy glikemii, które zabezpieczą organizm przed rozwojem mikro- i makroangiopatii, a przynajmniej opóźnią wystąpienie tych powikłań cukrzycy [1].

Cukrzyca typu 1 charakteryzuje się bezwzględny niedoborem insuliny, związanym ze zniszczeniem komórek beta przez toczący się proces autoimmunologiczny. Tak jak insuliny, w cukrzycy typu 1 brakuje również amyliny [1, 2, 3]. W cukrzycy typu 2, oprócz zwiększonej insulinooporności tkanek obwodowych, istnieje zaburzone i niewystarczające wydzielanie insuliny, ale też i amyliny [2]. Jest jeszcze jeden aspekt budzący nadzieję na przyszłość, spowodowany odkryciem IAPP oraz coraz większą wiedzą na jego temat.

W badaniach autopsyjnych u osób z cukrzycą typu 2 w wyspach Langerhansa trzustki stwierdzono w ponad 90% przypadków nierozpuszczalne złogi amyloidu, których głównym składnikiem jest amyлина [2, 3]. Zauważono, że im większe były zapasy amyloidu, tym cięższy był przebieg choroby [2]. Wielkość złogów amyloidu korelowała z wielkością ubytku masy komórek beta [2, 3]. Poza tym wykazano, że zmiany patologiczne w komórkach beta u małą spowodowane złogami amyloidu poprzedzały wystąpienie hiperglikemii [2, 3]. W związku z tym zależność między odkładaniem się amyloidu w trzustce i jego toksycznym wpływem na komórki beta i w efekcie tego rozwojem cukrzycy typu 2 wydaje się być bezsporna. Aby doszło do przekształcania się amyliny w amyloid, musi być ona produkowana i wydzielana przez komórki beta w nadmiernych ilościach lub muszą zadziałać inne czynniki sprzyjające powstawaniu amyloidu.

Dlaczego jest amyliny za dużo, tego jeszcze nie wiadomo na pewno. Czy jest ona wydzielana w nadmiernych ilościach wraz z insuliną w przypadku insulinooporności u osób otyłych i mało aktywnych fizycznie, będąc przyczyną uszkodzenia komórek beta? – zagadnienie to stanowi jeszcze przedmiot badań [3]. Czy problem może dotyczyć mutacji genu prekursora amyliny – pro-IAPP lub wynikającego z defektu komórek beta, osłabionego przekształcania pro-IAPP do właściwej postaci IAPP? [2].

Odkrycie przyczyny odkładania się nadmiernej ilości amyliny w postaci złogów amyloidu może stanowić ważny krok do wykrycia czynników hamujących ten proces, a w przyszłości być może do wyeliminowania cukrzycy typu 2, stanowiącej wciąż ogromny problem społeczny [2]. Z pewnością droga do osiągnięcia tego celu jest jeszcze daleka, ale pierwszy krok już zrobiono, odkrywając właśnie amylinę.

## **BUDOWA AMYLINY**

Amyлина składa się z 37 aminokwasów. Zanim jednak przyjmie swą ostateczną postać, podlega podobnym przemianom jak insulina. Prekursorem amyliny jest łańcuch peptydowy składający się z 89 aminokwasów z N-końcową sekwencją wydziel-

niczą. Po odcięciu tejże końcówki powstaje 67-aminokwasowa sekwencja (pro-IAPP), która podlega dalszej obróbce przez te same konwertazy, które przekształcają proinsulinę do insuliny – PC1/3 i PC2 [2, 4].

Nie wystarczy, że amyлина jest wydzielana przez organizm, aby automatycznie pojawiała się skłonność do przekształcania się IAPP w nierozpuszczalne złogi amyloidu. Wszystkie ssaki wytwarzają amylinę wykazującą 80% zbieżność pod względem budowy aminokwasowej. Tylko u ludzi i innych naczelnych oraz kotów amyлина przekształca się w amyloid. U gryzoni taka reakcja już nie zachodzi [2].

Aby amyлина miała właściwości amyloidogenne, jej łańcuch musi przyjmować strukturę płaszczyzn beta, a za to odpowiedzialne są trzy regiony: 20-29, 8-20 i 30-37. Struktury 8-20 i 30-37 są połączone między sobą właśnie poprzez 20-29 i to prawdopodobnie ten region łańcucha peptydowego decyduje o tym, czy przyjmuje on postać płaszczyzny beta, czy też nie. U gryzoni tak się nie dzieje. U ludzi, pozostałych naczelnych i kotów tak jest [2]. Warto dodać, że taka (a nie inna) budowa amyliny powoduje, że łączy się ona z konkretnymi barwnikami histologicznymi: tioflawiną S i T, uwidaczniając się w mikroskopii fluorescencyjnej oraz z czerwienią Kongo, stając się widoczną w świetle spolaryzowanym [2].

#### **DLACZEGO Z AMYLINY POWSTAJE AMYLOID**

Amylina, jak wspomnieliśmy wcześniej, jest wytwarzaną i wydzielaną przez komórki beta trzustki prawidłowym hormonem wspomagającym działanie insuliny. Jej obecność w organizmie jest jak najbardziej fizjologiczna. Dlaczego więc u niektórych ludzi odkłada się ona w postaci nierozpuszczalnego amyloidu i powoduje chorobę?

Uważa się, że do tego zjawiska przyczynia się wiele czynników. Obecnie przypuszcza się, że warunkiem zainicjowania amyloidogenezy są zaburzenia funkcjonowania komórek beta trzustki na długo poprzedzające wystąpienie cukrzycy typu 2, a nawet pojawienie się nietolerancji glukozy [2-4].

Innymi czynnikami sprzyjającymi amyloidogenezie mogą być nieprawidłowości występujące na zewnątrz komórki beta – za wysokie pH i zbyt niski poziom wapnia [2]. W źle funkcjonującej komórce beta mechanizmy przekształcające pro-IAPP do IAPP mogą zawodzić i gromadzący się w nadmiarze pro-IAPP, nieprzekształcany do właściwej amyliny, przyczynia się do gromadzenia amyloidu [2].

Stany związane z opornością tkanek obwodowych na insulinę, jak otyłość czy ciąża, wiążą się ze zwiększonym poziomem amyliny w organizmie, ale niekoniecznie przyczyniają się do powstawania złogów amyloidu [4]. Amyloid za to stwierdza się w trzustce osób starszych, które nie chorowały jeszcze na cukrzycę, ale miały poposiłkowe hiperglikemie [2]. Prawdopodobnie działa się tak z powodu przypuszczalnych zaburzeń funkcjonowania komórek beta trzustki u tych osób, u których następuje starzenie się [2].

Niedobór insulizyny (enzym rozkładający insulinę, ale również IAPP), hiperglikemia, podwyższony poziom wolnych kwasów tłuszczowych w organizmie oraz produkty glikacji powstające w stresie oksydacyjnym, wszystko to działa jak najbardziej amyloidogennie [2]. Pierwsze etapy tworzenia się amyloidu odbywają się wewnątrz komórki beta trzustki, są one dla niej najbardziej toksyczne, doprowadzając do jej śmierci w mechanizmie apoptozy [2]. Na tym etapie tworzenia się amyloidu, peptydy amyliny układają się w oligomery i jeszcze są rozpuszczalne. nierozpuszczalne złoży amyloidu – widoczne w mikroskopie świetlnym – układają się pozakomórkowo. Ich cytotoxyczność jest niewielka w stosunku do powstałych we wstępnych etapach, pełnią one raczej funkcje wypełniacza po obumarłych komórkach beta wysepek Langerhansa [2, 4].

#### **JAKĄ JUŻ TERAZ MAMY KORZYŚĆ Z AMYLINY?**

FDA zatwierdziła w 2005 r. syntetyczny analog ludzkiej amyliny pod nazwą Pramlintide (Symlin – Amylin Pharmaceuticals) do leczenia wspomagającego pacjentów z typem 1 i 2 cukrzycy, leczonych insuliną, którzy nie osiągnęli właściwej kontroli glikemii. Zalecane są wstrzyknięcia podskórne amyliny przed posiłkami [5].

Z wyników badań klinicznych prowadzonych wśród pacjentów z typem 1 i 2 cukrzycy wynika, że leczenie analogiem amyliny przyczyniło się do dalszego obniżenia HbA1c od 0,29-0,39% do 0,51-0,62% w zależności od stosowanej dawki [5].

Z działań niepożądanych należy wymienić częstsze występowanie: nudności, wymiotów, anoreksji i bólów głowy w przypadku łącznego stosowania Pramlintide z insuliną, niż w przypadku oddzielnego stosowania insuliny. Samodzielnie podawana Pramlintide nie powodowała hipoglikemii, natomiast leczenie Pramlintide z insuliną zwiększało ryzyko wystąpienia ciężkich hipoglikemii [5].

Trzeba również pamiętać o tym, że wchłanianie z przewodu pokarmowego leków doustnych, przyjętych w tym samym momencie co amylna, może być opóźnione. Dlatego należy zachować odstępy między przyjmowanymi lekami doustnymi a Pramlintide – 1 godzina przed lub 2 godziny po wstrzyknięciu preparatu [5]. Innym działaniem nowego leku wynikającym z właściwości samej amyliny jest nasilenie odczucia sytości i w związku z tym spożywanie mniejszej ilości pokarmów, prowadzące do utraty masy ciała [5, 6]. Pacjenci biorący udział w badaniach klinicznych z analogiem amyliny tracili od 0,5 do 1,4 kg w zależności od przyjmowanej dawki, w porównaniu z pacjentami przyjmującymi placebo, u których dochodziło do wzrostu masy ciała [5].

#### **PODSUMOWANIE**

Zaburzenia metaboliczne, dotyczące gospodarki węglowodanowej, tłuszczowej i białkowej występujące w przypadku cukrzycy, podlegają złożonym regulacjom me-

tabolicznym, hormonalnym i nerwowym. Niewątpliwie hormonem, który decyduje o obrazie cukrzycy, była, jest i będzie insulina. Odkrycie amyliny i coraz większa wiedza na jej temat przyczyniły się do uzupełnienia informacji na temat patofizjologii cukrzycy. Zastosowanie amyliny w leczeniu cukrzycy w postaci jej syntetycznego analogu może przyczynić się do uzyskania lepszych efektów terapii, niż w przypadku stosowania samej tylko insuliny, ponieważ pełniej wpływamy na gospodarkę związkami chemicznymi organizmu. Amylina to kolejny element w złożonej mozaice, jaką jest cukrzyca pod względem wzajemnych interakcji hormonalnych. Jednak pamiętać należy, że amyлина może pełnić jedynie rolę wspomagającą leczenie cukrzycy, a głównym środkiem leczniczym nadal pozostaje insulina.

Być może odkrycie amyliny przyczyni się do poznania czynników wpływających na odkładanie się jej w postaci złogów amyloidu w trzustce w cukrzycy typu 2, a stąd będzie już blisko do likwidacji tak poważnego w skali całego świata problemu, jakim jest cukrzyca typu 2. Obyśmy byli świadkami tak doniosłej chwili.

#### PIŚMIENNICTWO

- [1] Aronoff S. L., Berkowitz K., Shreiner B., Want L.: Metabolizm i regulacja glukozy: poza insuliną i glukagonem. *Diabetologia po Dyplomie* 2004; 1: 49-56.
- [2] Hull R. L., Westermarck G. T., Westermarck P., Kahn S. E.: Islet amyloid: a critical entity in the pathogenesis of type 2 diabetes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004; 89: 3629-3643.
- [3] Vaysse N.: IAPP: A Possible Link between Pancreatitis and Metabolit Disorder? *Pancreatology* 2005; 5: 27-28.
- [4] Porte D., Kahn S. E.: Beta-cell dysfunction and failure in type 2 diabetes: potential mechanism. *Diabetes* 2001; 50: 160-163.
- [5] Pramlintide (Symlin) for Diabetes. *The Medical Letter on Drugs and Therapeutics* 2005; 47: 43-44.
- [6] Philips A. R., Anthony R., Abu-Zidan F. M., Fikri M., Bonham M. J., Martin J. D., Cooper G. J., Garth J. S., Windsor J. A., John A.: Amylin and severe acute pancreatitis. *Pancreas* 2000; 20: 105-106.