ACADEMIA LATINOAMERICANA
DE MEDICINA DEL ADULTO MAYOR
ALMA

UNIVERSIDAD DE SALAMANCA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA

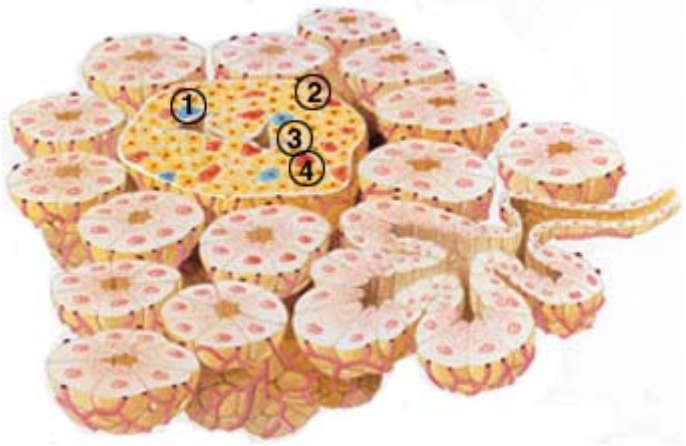
XI Curso ALMA
1 al 4 de Abril de 2012
Salamanca, España
"El Anciano con Diabetes"

Organización Panamericana de la Salud
Oficina Regional de la Organización Mundial de la Salud

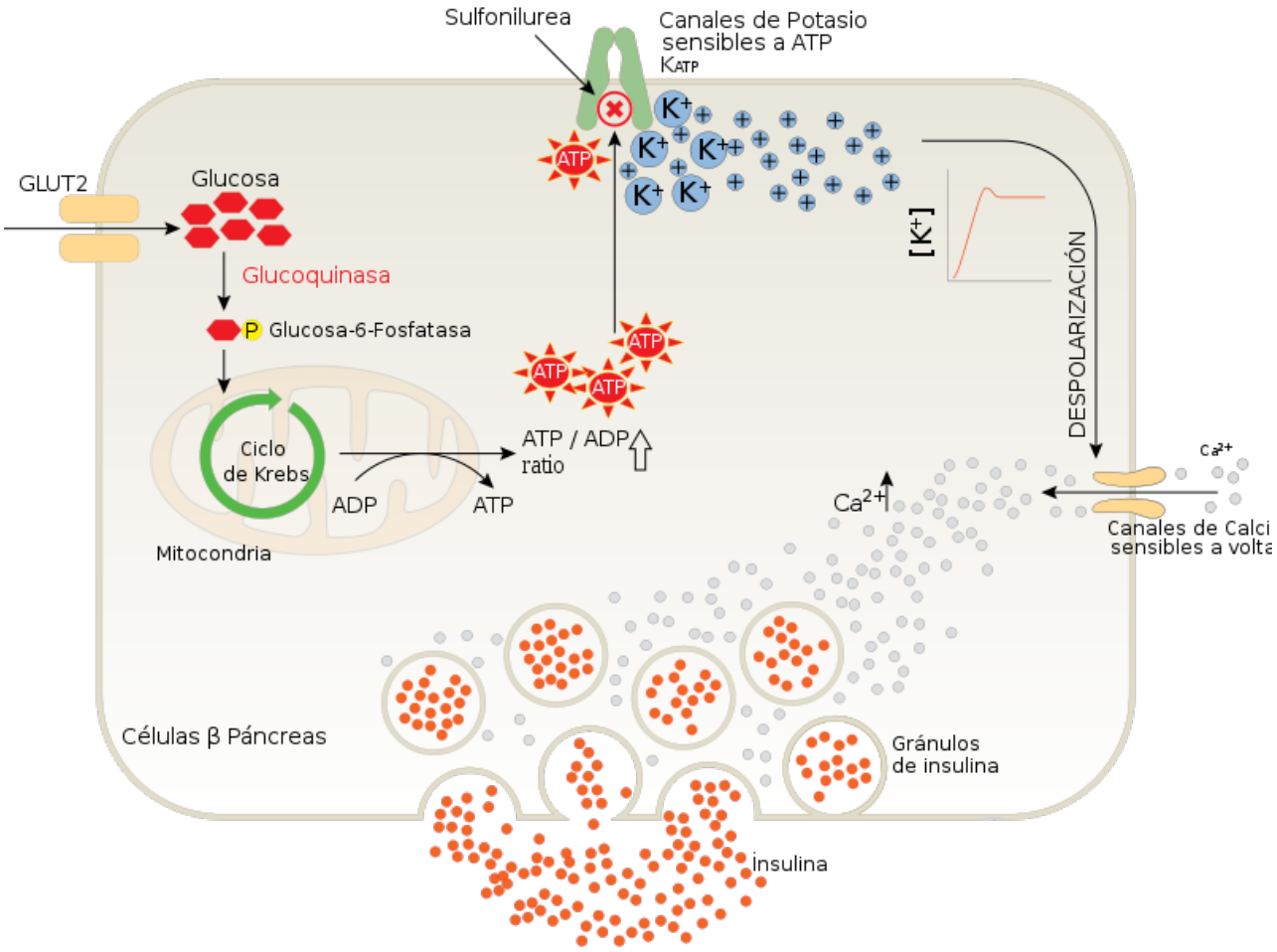
Amilina, amiloide y célula beta

Jauregui Jose Ricardo
Manzotti Matias Edgardo
Castro Flores Jessica María
Rosas Carrasco Oscar
Tito Lucero Susana Lucia
Gonzalez Avila Lizbeth
Cuadros Moreno Juan

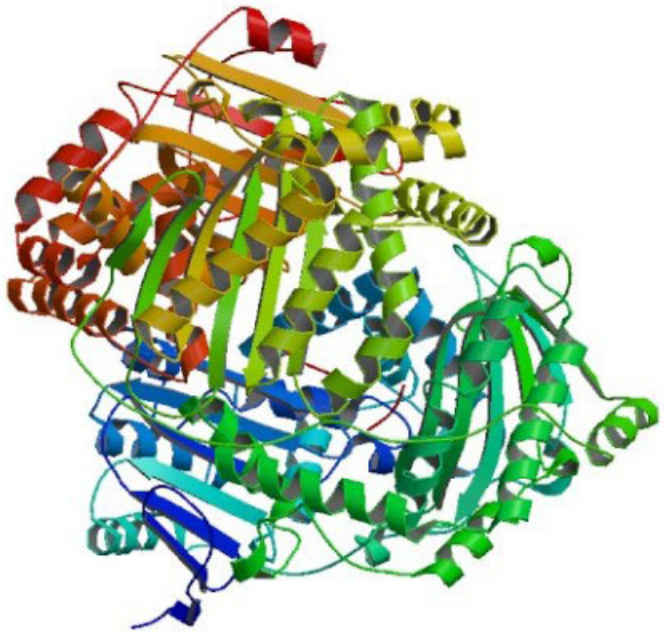
Islote pancreáticos (Langerhans)



- Células alfa (α): producen la hormona polipéptida glucagón.
- Células beta (β): producen la hormona polipéptida insulina.
- Células delta (δ): producen el péptido somatostatina.
- Células F: producen un polipéptido pancreático que inhibe las secreciones exocrinas del páncreas.
- Células G: producen la hormona polipéptida gastrina que estimula la producción de HCl por las células parietales del estómago.


Sulfonilurea
Canales de Potasio sensibles a ATP
KATP
GLUT2
Glucosa
Glucoquinasa
P Glucosa-6-Fosfatasa
Ciclo de Krebs
ADP
ATP
ATP / ADP ratio
Mitocondria
[K+]
DESPOLARIZACIÓN
Ca2+
Canales de Calci sensibles a volta
Células β Páncreas
Gránulos de insulina
Insulina

Amilina



- IAPP (islet amyloid polypeptide) o diabetes-associated peptide.
- Péptido 37 aa sintetizado y cosecretado con la insulina por la célula β-pancreática en respuesta a los estímulos secretagogos
- Amilina - insulin ratio 1:100
- Induce apoptosis en células beta pancreáticas

ACADEMIA LATINOAMERICANA DE MEDICINA DEL ADULTO MAYOR

ALMA

UNIVERSIDAD DE SALAMANCA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA

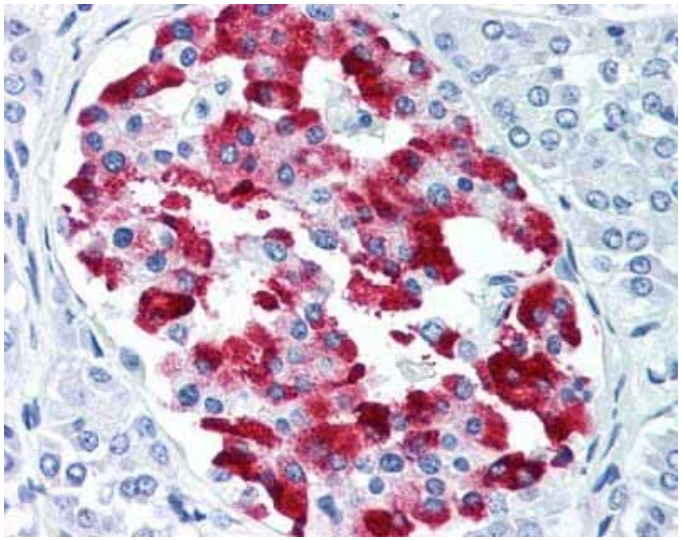
XI Curso ALMA
1 al 4 de Abril de 2012
Salamanca, España
"El Anciano con Diabetes"

Organización Panamericana de la Salud

Oficina Regional de la Organización Mundial de la Salud

HISTORIA

- Opie1901:"degeneración hialina de los islotes de Langerhans".
- Westermark et al 1986: principal componente proteico *insulinoma amyloid peptide, siendo purificado y secuenciado parcialmente.*
- Cooper et AL 1987:aislaron un péptido idéntico en extractos de tejido pancreático rico en amiloide procedente de pacientes con DM tipo 2.



Opie EL. The relation of diabetes mellitus to lesions of the pancreas: hyaline degeneration of the islands of Langerhans. J Exp Med 1901; 5: 527-540.

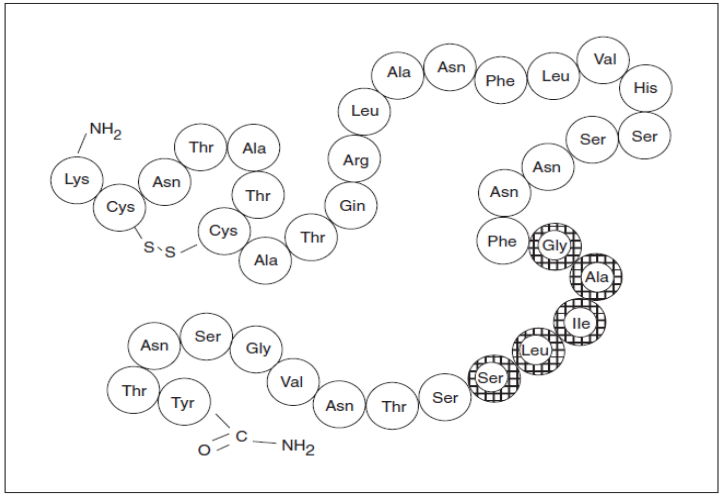
Westermark P, Et al. Amyloid fibrils in human insulinoma and islets of Langerhans of the diabetic cat are derived from a neuropeptide-like protein also present in normal islet cells. Proc Natl Acad Sci USA 1987; 84: 3881-3885.

Cooper GJS, et al. Purification and haracterization of a peptide from amyloid-rich pancreases of type 2 diabetic patients. Proc Natl Acad Sci USA 1987; 84: 8628-8632.

Amilina

Amilina (polipéptido amiloide del islote)

- Principal componente "acúmulo"(intra y extracelular) del material amiloide pancreático. (37 aminoácidos)
- Dos atribuciones principales se le han demostrado:
  - Posible papel etiopatogénico en la DM2
  - Papel fisiológico como hormona reguladora junto a la insulina.

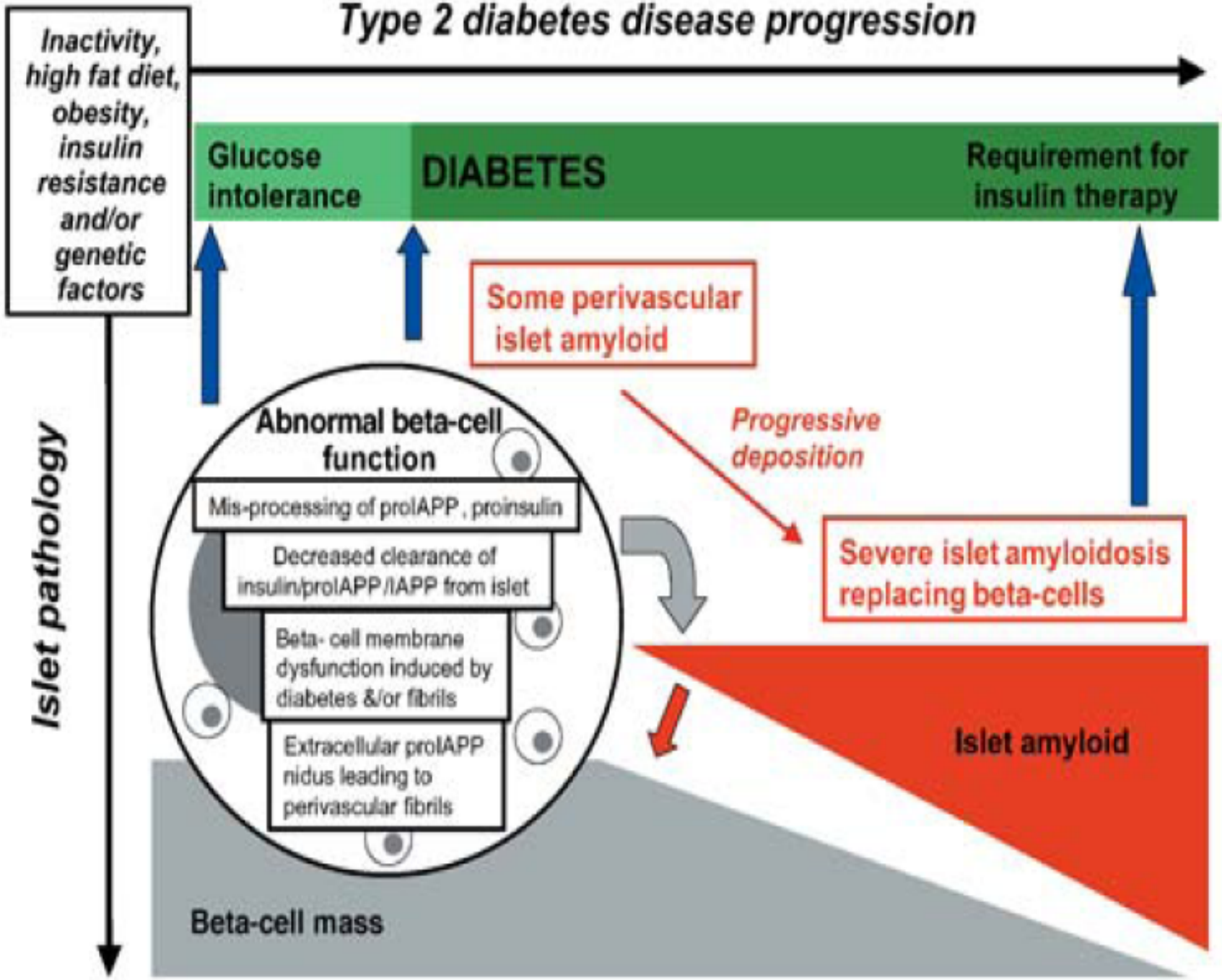


Factores que contribuyen al depósito de amilina

a) Glicación y/o lipoxidación del péptido
   - Precipitación y acúmulo en el espacio peri-capilar.
   - Unión con la membrana basal que resultan en una malla de heparán sulfato y glucosaminoglicanos.

b) Procesamiento aberrante de la pro-hormona o pro-amilina

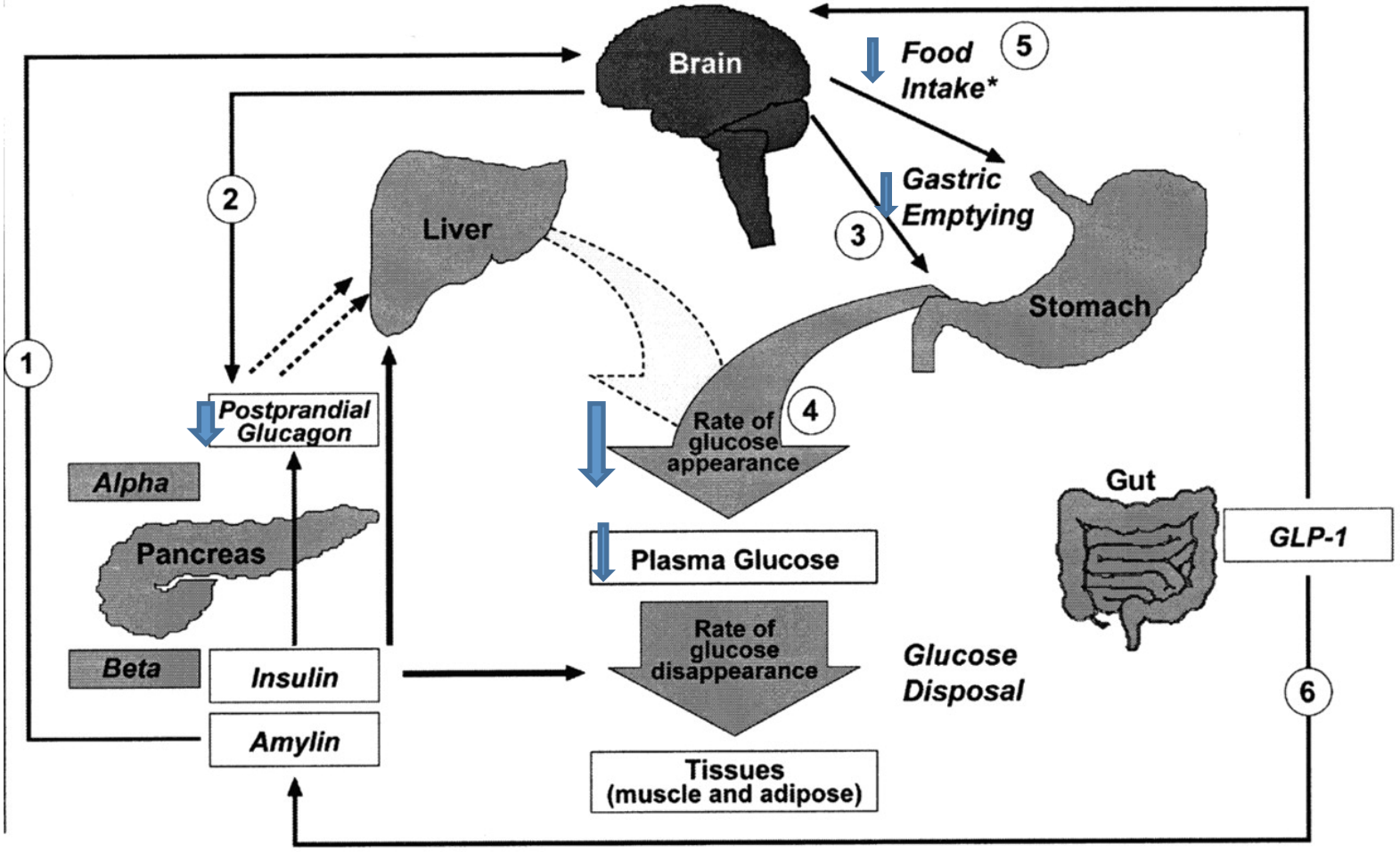
c) Hiper-expresión génica
   - Mutación SGB exón 3 de la región codificante.
   - Mutación -132 G/A región promotora del gen.


Type 2 diabetes disease progression
Inactivity, high fat diet, obesity, insulin resistance and/or genetic factors
Glucose intolerance
DIABETES
Requirement for insulin therapy
Some perivascular islet amyloid
Progressive deposition
Severe islet amyloidosis replacing beta-cells
Islet pathology
Abnormal beta-cell function
Mis-processing of proIAPP , proinsulin
Decreased clearance of insulin/proIAPP /IAPP from islet
Beta- cell membrane dysfunction induced by diabetes &/or fibrils
Extracellular proIAPP nidus leading to perivascular fibrils
Islet amyloid
Beta-cell mass

Funciones de la amilina

1. Efecto en el metabolismo de glucosa
2. Efecto en la secreción de glucagón
3. Efecto en el tracto gastrontestinal
4. Efecto en el control de la ingesta
5. Efecto en la función renal
6. Efecto en el metabolismo de calcio
7. Efecto en el sistema cardiovascular

Acciones de la amilina



Funciones de la amilina

1. Efecto en el metabolismo de glucosa
   - Inhibición dependiente de la cantidad de incorporación de glucosa a glucógeno en tejido musculo-esquelético.

Cooper GJS, et al. Amylin found in amyloid deposits in human type 2 diabetes mellitus may be a hormone that regulates glycogen metabolism in skeletal muscle. Proc Natl Acad Sci USA 1988, 85: 7763-7766

   - Inhibidor no competitivo de la insulina

Young AA, Gedulin B, Wolfe-López D, Greene HE, Rink TJ, Cooper GJ. Amylin and insulin in rat soleus muscle: dose responses for cosecreted noncompetitive anatagonists. Am J Physiol 1992; 263: E274- E281

   - Aumento de la producción hepática de lactato

Young AA, Wang MW, Cooper GJ. Amylin injection causes elevated plasma lactate and glucose in the rat. FEBS Lett 1991; 291: 101-104.

Funciones de la amilina

1. Efecto en la secreción de glucagón

- la amilina a concentraciones fisiológicas es capaz de inhibir la secreción de glucagón inducida por aminoácidos, como la arginina.

Gedulin BR, Rink TJ, Young AA. Dose-response for glucagonostatic effects of amylin in rats. Metabolism 1997; 46: 67-70.

Funciones de la amilina

1. Efecto en el tracto gastrointestinal

- Efecto inhibidor del vaciamiento gástrico
- Gedulin B, Young AA. Hypoglycemia overrides amylin-mediated regulation of gastric emptying in rats. Diabetes 1997; 47: 93-97.
- Se ha evidenciado un efecto inhibidor de la amilina en la secreción ácida gástrica.

1. Efecto en el control de la ingesta

- Causa una disminución dependiente de la dosis del consumo de alimentos y del peso corporal, por posible control central.
- Rushing PA, Hagan MM, Seeley RJ, Lutz TA, Woods SC. Amylin: a action in the brain to reduce body weight. Endocrinology 2000;141: 850-853.

Funciones de la amilina

1. Efecto en el tracto renal

- Se ha demostrado la presencia de zonas de unión con elevada afinidad por la amilina en el córtex renal.
- También se ha documentado un efecto estimulador de la amilina sobre el sistema renina-angiotensina-aldosterona, con efectos diuréticos y natriuréticos.

- Wookey PJ, Tikellis C, Du HC, Qin HF, Sexton PM, Cooper ME. Amylin binding in rat renal cortex, stimulation of adenylyl cyclase and activation of plasma renin. Am J Physiol 1996; 39: F289-F294.
- Vine W, Smith P, LaChapell R, Blase E, Young A. Effects of rat amylin on renal function in the rat. Horm Metab Res 1998; 30: 518-522.

Funciones de la amilina

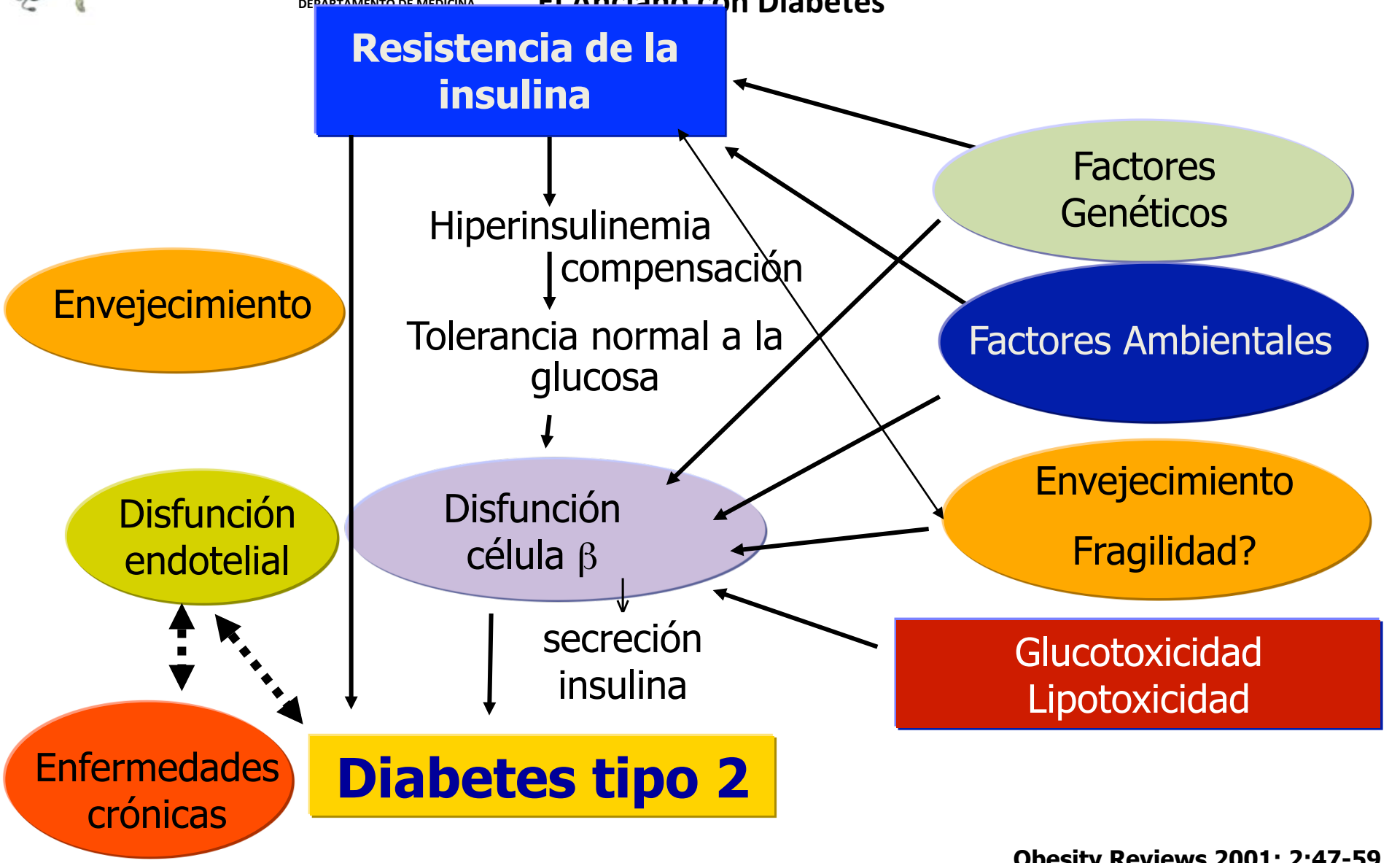
1. Efecto en el metabolismo del calcio

- Presenta efectos inhibidores de la resorción ósea y estimuladores de la remodelación ósea.
- Podría actuar como una hormona paracrina en el metabolismo del calcio.
  - Zaidi M, Datta HK, Bevis PJR, Wimalawansa SJ, MacIntyre I. Amylin- amide: a new bone-conserving peptide from the pancreas. Exp Physiol 1990; 75: 529-536.

2. Efectos hipotensores y vasodilatadores en animales.

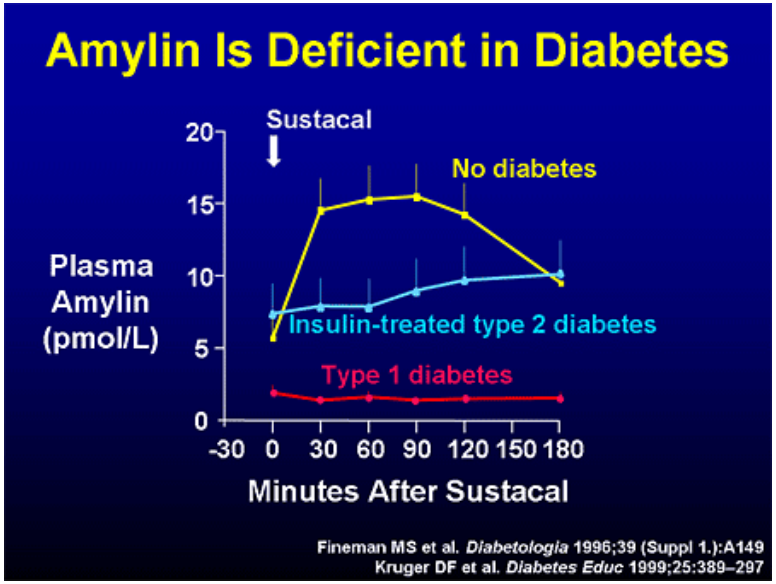
- Brain SD, Wimalawansa S, MacIntyre I, Williams TJ. The demonstra-tion of vasodilatador activity of pancreatic amylin amide in the rat. Am J Pathol 1990; 136: 487-490.

ESQUEMA GENERAL DE LA FISIOPATOLOGÍA DIABETES TIPO 2 Y ENVEJECIMIENTO



Obesity Reviews 2001; 2:47-59

Secreción de amilina



- No diabéticos y no obesos: concentraciones basales 2 y 13 pmol/l, aumentan en paralelo a la insulina en el período posprandial o después de una sobrecarga oral de glucosa hasta 5-17 pmol/l20.
- Los pacientes con DM tipo 1 con reducción de la secreción de péptido C: concentraciones plasmáticas mínimas o no detectables de amilina.

Autoinmunidad en los islotes pancreáticos

Comparación de los títulos de anticuerpos entre el grupo con y sin diabetes.

	Sin diabetes n=94	Con diabetes n=196	p
GAD65/IA2	1 (1.2%)	24 (12.2%)	0.001

Pietropaolo M. Evidence of Islet Cell Autoimmunity in Elderly Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes 2000;49:32–38,*

Amilina, amiloide y célula beta

- Relevancia clínica
  - Analogos sintéticos: acetato de pramlintida