

Amylin ve Glukoz Homeostazisi Üzerine Etkileri

Saime GÜZEL¹ Nazmiye GÜNEŞ¹

Geliş Tarihi: 04.04.2011

Kabul Tarihi: 30.06.2011

Abstract: The pancreatic hormone amylin is co-secreted with insulin by beta-cells in response to nutrient intake. Studies performed in experimental animals have provided evidence that amylin may have several effects associated with carbohydrate metabolism. Amylin is a potent inhibitor of gastric emptying. This effect appears to require an intact vagus nerve and it is over-ridden by hypoglycaemia. These observations, coupled with the identification of putative amylin receptors in the area postrema of the hindbrain (a region implicated in the regulation of gastric motility) suggest that the effects of amylin on gastric emptying are mediated, at least in part, by the central nervous system. There is also evidence that amylin acts to inhibit food intake, an action which is distinct from its effects on gastric emptying. In addition, amylin has been shown to inhibit amino acid-stimulated glucagon secretion, suggesting that it may reduce endogenous glucose production in the postprandial period. This paper is intended to give a overview of amylin, a new pancreatic hormone, and its effects on glucose homeostasis.

Key Words: Amylin, Insulin, pancreas, gastric emptying.

Amylin and its Effects on Glucose Homeostasis

Özet: Pankreatik bir hormon olan amylin gıda alımına cevap olarak insülinle birlikte pankreasın beta hücrelerinden salgılanır. Hayvanlarda yapılan bazı çalışmalar amylinin glukoz homeostazisi üzerine etkilerinin olduğunu ortaya koymuştur. Amylin mide boşalmasının kuvvetli bir inhibitörüdür. Bu etkiyi vagus siniri aracılığı ile yapmaktadır. Yapılan araştırmalarla arka beyinin area postrema bölgesinde amylin reseptörleri tanımlanmış ve amylinin mide boşalması üzerindeki etkilerinin bir kısmını merkezi sinir sistemi aracılığı ile gerçekleştirdiği ortaya koyulmuştur. Ayrıca amylin mide boşalması üzerine olan etkisinden farklı olarak gıda alımını da inhibe etmektedir. Buna ek olarak amylinin amino asitlerin uyardığı glukagon sekresyonunu da inhibe ederek gıda alımı sonrası endojen glukoz üretimini düşürebileceği de ortaya koyulmuştur. Bu derleme, yeni bir pankreatik hormon olan amylin ve glukoz homeostazisi üzerine etkileri konusunda bilgi vermek amacıyla hazırlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Amylin, insülin, pankreas, mide boşalması.

¹ Uludağ Üniversitesi Veteriner Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı, Görükle Kampüsü/BURSA, saime@uludag.edu.tr

Giriş

Amylin, adacık amiloid polipeptid (IAPP) olarak da bilinen doğal, polipeptid yapıda, nöroendokrin bir hormondur^{7,10}. İlk olarak Oxford Üniversitesinde Westermarck ve Cooper adlı araştırmacılar tarafından keşfedilmiştir. İnsülinle birlikte pankreasın beta hücrelerinde sentezlenir ve burada depo edilir. Gıda alımından sonra yine insülinle birlikte buradan salgılanır^{25,27}. Çok az miktarlarda akciğer, mide barsak kanalı ve hipotalamustan da salgılanır. Bağırsakta pankreasta %1 daha az oranda bulunur. Ancak tavuklarda amylin salınımı pankreasa göre bağırsakta ve beyinde daha fazla olmaktadır. İnsülinoma, osteoblastoma, pankreatik tümörler gibi tümörlerde de amylin salınımı olabilir. Buna ek olarak midede antrum ve fundus bölgelerinde somatostatinle birlikte lokalize olmuştur ve burada amylin için spesifik bağlanma yerleri bulunmaktadır. Bu bilgilere dayanarak amylinin gastrik fonksiyonlarda otokrin veya parakrin hormon olarak rol aldığı da söylenmiştir¹⁹.

Amylin için özellikle beyin belirgin bölgelerinde yüksek affiniteli bağlanma yerleri bulunmaktadır. Bu bölgeler *area postrema*, *nucleus accumbens* ve dorsal *raphe* bölgeleridir. *Area postrema*, dorsal *vaagal* kompleksin bir parçasıdır ve 5 önemli beyin bölgesinden biridir ve amylinin glukoregülatör etkisinin oluşumunda kritik öneme sahiptir^{20,23}. Bu bölgelerdeki reseptörler aracılığı ile glukoz homeostazisinin sağlanmasında yeni bir pankreatik ada hormonu olarak önemli role sahiptir⁸. Gıda alımı sonrası glukagon konsantrasyonunu baskılayarak karaciğerden kana glukoz akışını hafifletir. Gıda alımı sonrası insülinle birlikte dolaşımdan çıkan glukoz oranını yükseltip, dolaşıma giren glukoz oranını azaltarak plazma glikozunu kontrol eder²⁰. Beyinden başka; kemik yapısında, osteoblast ve osteoklastların yüzeyinde ve böbrek korteksinde amylin reseptörleri bulunmaktadır. Bu bölgelerdeki reseptörler aracılığıyla kemikler üzerinde önemli etkiler oluşturur. Amylin, kalsitonin gen ailesinden olan kalsitonin ve CGRP ile yapısal olarak benzediği için vücutta oluşturduğu etkiler de bu peptidlerininki ile benzerdir. Amylin ve CGRP *in vivo* olarak kalsitonin benzeri bir hipokalsemik aktiviteye sahiptir. İnsan amylini ve CGRP, 1,25 (OH)₂ vitamin D (1,25 dihidroksikolekalsiferol)'nin neden olduğu kemik rezorpsiyonunu inhibe eder. Osteoblast proliferasyonunu artırırken, osteoklast proliferasyonunu da inhibe eder³⁰.

Amylinin Tanımı ve Tarihçesi

1987 yılında tam olarak tanımlanan amylin esas olarak pankreasın beta hücreleri tarafından sentezlenen peptid yapıda bir hormondur. Amylinin keşfinden önce yapılan çalışmalarda diyabetli hastaların Langerhans adacıklarında homojen cam görünümüne bir hiyalinin varlığı keşfedilmiştir⁴¹. Karakteristik boyanma özellikleri olan ekstrasellüler protein yapıları bu hiyalin maddesi diyabeti olan hastaların pankreasında amiloid olarak isimlendirilmiştir¹. Amiloid molekülünün özelliklerini tanımlamak için yapılan denemeler düşük konsantrasyonu ve suda erimemesi gibi özelliklerinden dolayı boşa çıkmıştır. Yapılan bazı çalışmalarda insülin ya da insülin fragmentleri içeren adacık amiloidlerinin içinde bazı maddelerin varlığı ileri sürülmüştür. Ancak bunların ne olduğu ve yapısı ile ilgili herhangi bir açıklama yapılamamıştır^{26,33}. İnsülinomal dokulardan elde edilen amiloidler ile ilgili çalışan Westermarck ve arkadaşları³⁴ Kasım 1986'da IAPP olarak isimlendirdikleri kısmi bir yapının varlığını ortaya koymuşlardır.

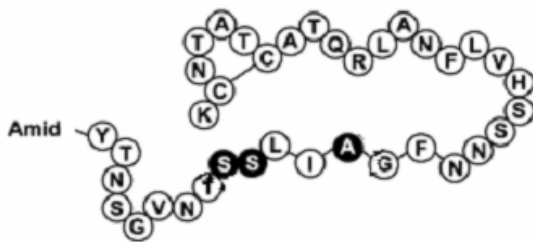
Cooper ve arkadaşları¹⁰ 1987'de tip 2 diyabetli hastaların pankreasında amiloid içeren yapılardan ekstrakte edilen 37 aminoasitli bir peptidin tam yapısını tanımlamışlardır.

1988'de Cooper başka bir grup araştırmacı ile birlikte¹¹ 37 aminoasitlik bu peptidin sağlıklı bireylerde bulunan bir hormon olabileceğini ileri sürmüştür. Cooper'ın ilk tanımlamasında diyabet ilişkili peptid olarak adlandırdığı bu peptid histolojik orijinini (amiloid) yansıtmak amacıyla bu çalışmada Cooper tarafından amylin olarak değiştirilmiştir.

Amylinin Yapısı

Amylin, kalsitonin ailesinin bir üyesi olduğu için yapısal olarak CGRP (calcitonin gene related peptide), adrenomedüllin ve kalsitonine benzemektedir^{3,35,38}. Amylin kromozom 12 de gen ekspresyonu ile üretilmektedir. İlk olarak 89 aminoasitli preproamylin olarak kopya edilir ve 67 amino asitli proamyline dönüşür. Bu daha sonra pankreasın beta hücrelerinde prohormon konvertaz 2 ve 3 enzimleri ile olgun forma çevrilip, insülin ve C peptid ile aynı granüllerde depolanır¹⁹. Olgun formdaki bu amylin peptidi, 37 amino asitten (H-Lys-Cys-Asn-Thr-Ala-Thr-Cys-Ala-Thr-Cys-Ala-Thr-Gln-Arg-Leu-Ala-Asn-Phe-Leu-Val-His-Ser-Ser-Asn-Asn-Phe-Gly-Ala-Ile-Leu-Ser-Ser-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-

Asn-Thr-Tyr-NH₂) oluşmaktadır (Şekil 1). Bunlardan 2. ve 7. pozisyonundaki sistin amino asitleri arasında bir disülfid köprüsü vardır. Bu disülfid bağı amylinin kemikler üzerinde önemli etkilerinin meydana gelmesinde rol oynar ve osteoblast proliferasyonunun uyarılması bakımından da önemlidir⁷. Amylin molekülünün indirgenmesi bu disülfid bağının bozulmasına neden olur. Amylin molekülünde peptidin karboksî ucunda amid molekülü bağlıdır. Amid molekülü olmayan amylin, amylin asit olarak adlandırılır²⁰. İnsanlarda 25, 28, 29. pozisyonundaki aminoasitlerin yerine 3 prolin rezidüsü eklenince insan amylin analogu olan pramlintid üretilmiştir²³. 20. ve 29. amino asitler arasındaki bölge ise insan ve kedilerde amiloid şekillenmesinden sorumludur^{7,23}. Amiloid proteinlerin ekstrasellüler, fibriler birikimidir. Bütün amiloid molekülleri de protein molekülünden oluşan bir çekirdek içerirler. Vücutta çeşitli bölgelerde amiloid birikmesine de amiloidozis denir. Sistemik ve lokalize amiloidozis diye ikiye ayrılır. Sistemik amiloidoziste birçok organda amiloid birikimi vardır. Lokalize amiloidoziste ise depoların aksine spesifik bir organda amiloid birikir. Lokalize amiloidozis en çok Alzhiemer ve diabetes mellitus tip 2 hastalıklarında oluşur. Diabetes mellitus tip 2 de beta hücreleri artan insülin ihtiyacını uzun süre karşılayamayınca hiperglisemi oluşur. Diabetes mellitus tip 2 hastalarının otopsisinde de %90 pankreatik adacıklarda amiloid depoları görülmüştür. Amylin de bu amyloid depolarının protein komponentidir. Amylin bazal insülin sekresyonunu inhibe ederek ve iskelet kasında insülin rezistansına neden olarak diabetes mellitus tip 2'ye katkıda bulunur. Köpek gibi diğer bir çok hayvanda amiloid şekillenmesi eğilimi yoktur. Köpeklerde insan ve kedilerden farklı olarak tip 2 diabet şekillenmez. Ratlarda da amiloid şekillenmesi gözlenmez²³.



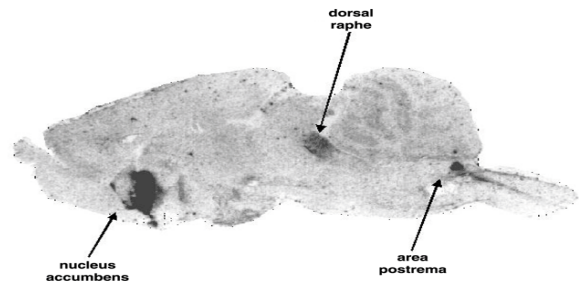
Şekil 1. Amylin molekülünün yapısı

Figure 1. The structure of amylin molecule

Dolaşımdaki amylin miktarı sindirilen gıda miktarı ile orantılı olarak yemeklerden sonra artar. Gıda alımına (karbonhidrat ve protein içeren öğünlerde) cevap olarak sağlıklı ve diabet hastalığı olmayan bireylerde insülinle birlikte salgılanır^{21,39}. Amylinin günlük plazma profili insülinin profiline benzer. Amylinin günlük plazma düzeyleri açlıkta 4 pmol/L düzeylerinde iken gıda alımından sonra 25 Pmol/L'ye yükselir. Zayıflarda 3.4±0.7 pmol ve obezlerde 4.7±0.9 pmol ortalama glukoz toleransı ile bulunmaktadır. Obezler için azalan glukoz toleransı ile birlikte 4.0±0.3 pmol dan daha düşük değerler saptanmıştır ve bunlardan tip 2 diabetli olanlar için de 3.7 ± 1.1 pmol değerleri belirlenmiştir. Oral glukoz toleransı testlerine amylin cevabı obezlerde daha yüksektir. Glukoz birikimine en yüksek amylin cevabı diabetli gebelerde ve gebe bayanlarda görülür. Daha sonra en yüksek değerler obezlerde bulunmuştur. Tip 1 ve tip 2 diabete bağlı olarak insülin eksikliği görülen hastalarda hemen hemen hiç cevap gözlenmemiştir²⁸. İnsüline göre böbreklerden daha hızla temizlenmesine rağmen, plazmada bulunma süresinin insülininden daha uzun ve C peptitle aynı olduğu ortaya konulmuştur^{28,40}.

Amylin Reseptörleri

Amylin için özellikle beynin belirgin bölgelerinde yüksek affiniteli bağlanma yerleri bulunmaktadır. Bunlar area postrema, nükleus accumbens ve dorsal raphe bölgeleridir (Şekil 2). Area postrema, dorsal vagal kompleksin bir parçasıdır ve 5 önemli beyin bölgesinden biridir (kan-beyin bariyerinden yoksun) ve amylinin glukoregulator etkisinde kritik öneme sahiptir^{32,2}. Beyinden başka kemik yapısında, osteoblast ve osteoklastların yüzeyinde ve böbrekte, özellikle de renal kortekste amylin reseptörleri bulunmaktadır^{7,12}.



Şekil 2. Beyinde amylin reseptörlerinin bulunduğu bölgeler

Figure 2. The regions of amylin receptors in brain

Amylinin Vücuttaki Etkileri

- Amylinin vücutta çok çeşitli yaklaşık 60 farklı nöroendokrin rolü olduğu düşünülüyor. Bunlardan en önemlilerini şöyle sıralayabiliriz:
- Glukoz homeostazisinin sağlanmasında yeni bir pankreatik ada hormonu olarak önemli bir role sahiptir⁸.
- Amylin, glikojen fosforilazı aktive ederek, kas glikojen sentaz aktivitesini ve glukoz alımını inhibe eder. Bu glikojen fosforilaz, net glikojen kaybına neden olur ve laktat üretimini artırır⁸.
- İskelet kasında insülinin fonksiyonel ve nonkompetitif antagonisti olarak rol alır¹³.
- Amylin yemek sonrası glukagon konsantrasyonunu baskılar. Böylece karaciğerden kana glukoz akışını hafifletir¹⁶.
- Dolaşımdan çıkan glukoz oranını yükseltip dolaşıma giren glukoz oranını azaltarak plazma glukozunu kontrol eder⁸.
- Mideden ince barsaklara gastrik boşalma oranını düzenler. Mideden barsağa gastrik boşalma oranını hafifletir. Gastrik boşalmadaki bu etkisi ile barsaktan kana gıda akışını sınırlar¹⁹.
- Gıda alımını düşürür ve böylece vücut kilosunun düzenlenmesine katkıda bulunur. Bu etkisi ile obezitenin tedavisinde önemli bir hormondur⁴⁰.
- İskelet kasında insülin duyarlılığını azaltır.
- Kan basıncını düzenler.
- Kalsitonin benzeri bir yapısı olduğu için vazodilatasyona ve hipokalsemiye neden olur¹².
- Gastrik asit sekresyonunu da inhibe eder. Ve gastrik ülserlerin tedavisinde kullanılabilir⁵.
- Plazma renin aktivitesinde akut artışlar yapar. Bunu adenilat siklazın aktivasyonunu sağlayan direkt ve indirekt geçitlerle yapabilir.
- Proksimal tubulün bazoleteral bölümünden Na ve su emilimini uyarak sodyum homeostazisinde rol oynar¹⁹.
- Mitojenik faktör olarak da rol alır. Böbrekte proksimal tubüllerin epitel hücrelerinde primer kültürlerin proliferasyonuna yol açar. Mitojenik etkisini umbikal orijinli endotel hücrelerde ve osteoplastlarda da gösterir.

- Özellikle proksimal tubullerde yerleşmiş olan reseptörler vasıtasıyla kan basıncını artırabilir.
- Membranlarda hiperpolarizasyona yol açabilir.
- Esterleşmemiş yağ asitlerinin plazma konsantrasyonunu artırırken, kalsiyum ve fosfatın plazma konsantrasyonlarının azalmasına neden olur²⁴.

Glukoz Homeostazisinin Sağlanmasında Amylinin Rolü

Amylinin glukoz homeostazisindeki mekanizması henüz tam olarak açıklığa kavuşmamıştır. Ancak amylinin 2 farklı mekanizma ile glukoz metabolizması üzerine etki edebileceği düşünülmektedir. Bunlardan biri cAMP aracılığı ile glikojen metabolizması üzerine olan etkisi, diğeri ise cAMP aracılığı olmadan glikolizin inhibisyonuna neden olması ve G-6-P'ı artırmasıdır⁸. Amylin cAMP aracılığı olmadan oluşturduğu etkiyle glukoz alımının inhibisyonuna neden olmakta ve bunu da glikojen sentezini inhibe ederek ve glikogenolizisi uyarak yapmaktadır. Bu etki ile hücre içi glukoz-6-fosfat düzeylerini artırarak glukoz alımını sınırlamaktadır. Glukoz-6-fosfatın artması heksokinazın inhibisyonuna neden olmakta ve bu durum glukozun fosforilasyonunda düşme ile sonuçlanabilmektedir. Yapılan çalışmalara göre amylin cAMP konsantrasyonunu artırarak da etkisini göstermektedir. Amylinin görevini yapabilmesi için 2. haberci olarak cAMP gerekmektedir. cAMP deki bu artışa cevap olarak glikojen fosforilaz a aktivitesi artmakta ve sonuç olarak da glikojen konsantrasyonu düşmektedir. Amylin glikogenolizisi uyarmasının yanında glikojen sentezini de inhibe ettiği için glikojen fosforilaz a aktivitesini artırırken glikojen sentaz aktivitesini inhibe etmektedir.

Amylin gıda alımından sonra insülinle birlikte, glukoz dengesinin sağlanmasında önemli bir rol oynamakta ve böylece insülinin etkilerini tamamlayan bir rol sergilemektedir. Amylin bu etkilerini en az 3 bağımsız mekanizma ile yapmaktadır. Bunların hepsi de dolaşıma giren glukoz oranını etkilemektedir (Şekil 3).

Birinci etkisi mideden barsaklara gıdaların akış oranını ayarlayarak, mideden ince barsaklara gıda salınımını inhibe etmesidir.

İkinci olarak da tokluk üzerine bir etki yaparak gıda alımını azaltmaktadır. Bu etkisi

CCK (kolesistokinin) oktapeptid ile, özellikle de CCK-8 ile benzemektedir. Amylin merkezi glukoz düzenleyicisi olarak rol almaktadır^{17,22}. Böylece endojen ve ekzojen glukozun dolaşımına girişini kontrol ederek yemek sonrası glukoz homeostazisinin sağlanmasına katkıda bulunmaktadır. Amylinin bu etkileri R_a da kapsamlı bir düşmeye yol açmaktadır. Sonuç olarak gıda alımından sonra kan glukoz dengesi kontrol edilmektedir. Bu şekilde amylin insülin ve glukagonla glukoz girişi, birikimi, depo oranını dengeleyerek glukoz homeostazisinin sağlanması için uyum içinde fonksiyon yapmaktadır. Diyabetli bireylerde bu glukoz düzenleyici mekanizmalar bozulmaktadır. Tip 1 ve tip 2 diyabetli hastalarda beta hücreleri fonksiyonunu tam yapamadığından gün boyunca yüksek glukoz konsantrasyonu sergilemektedirler. Tip 1 diabet ve tip 2 diabetin son devrelerinde insülin eksikliğine paralel olarak amylin eksikliği görülmektedir¹⁷.

Son olarak da gıda alımı sonrası hepatik glukoz çıkışını uyararak glukagon sekresyonunu baskılamaktadır.

Mideden Barsaklara Gıdaların Salınımı Üzerine Amylinin Etkisi

Fizyolojik konsantrasyonlarda amylin doza bağlı olarak mideden barsaklara gıdaların salınımını hafifletir. Amylin mideden barsaklara gıdaların salınımının engellenmesinde CCK-8 ve GLP-1 (glukagon benzeri peptid)'den 15-20 kez daha kuvvetli etkiye sahiptir. Bu CCK-8 ve GLP-1'in her ikisi de glukoz metabolizması ile alakalıdır ve gıda salınımını engellerler³⁶.

Hiperamylinemili bir hayvan modelinde amylinin gıda salınımını azalttığı gözlenmiştir. Fakat ekzojen olarak dışardan verilen amylinin ise bu durumda daha düşük bir duyarlılığa sahip olduğu gösterilmiştir.

İnsülinin neden olduğu hipoglisemi, amylinin mideden barsağa gıda salınımı üzerindeki etkisini tersine çevirir. Bunu şiddetli hipoglisemiye karşı koruyan glukoz duyarlı engelleyici mekanizmayı (override mechanism) destekleyerek yapar³⁷.

Amylinin bu gıda salınımını engelleyici etkisi merkezi mekanizma ile desteklenir. Sağlam bir vagus siniri ve area postrema bölgesi amylinin etkisini göstermesi için gereklidir. Bu sonuçlar reseptör bağlanma yerleri vasıtasıyla sürekli kılınır. Amylin özellikle area postremadaki reseptörler aracılığı ile rolünü yapar. Böylece midenin vagal innervasyonu ile

gıda salınımı hafifletilir. İnsülinle birlikte pankreas salgılandıktan sonra beynin merkezi bölgesindeki multiple reseptörlere bir sinyal yollar ve bu sinyal daha sonra beynin çeşitli bölgelerine ve mide, pankreas gibi bölgelere yani amylinin etkisini göstereceği bölgelere iletilir. Amylin dolaşıma giren ve dolaşımdan çıkıp kas ve yağ hücrelerine taşınan glukozu insülinle birlikte dengelemeye çalışarak gıda salınımı üzerine etkisini gerçekleştirir. Amylin bu etkisini vagus siniri aracılığı ile yapar^{36,37}.

İnce barsağa gıdaların salınım oranı yemek sonrası glisemiye belirleyen başlıca faktördür. Eğer gıda salınımı insülinin rolü ile beraber olmazsa yemek sonrası sürekli bir hiperglisemi oluşabilir. Diabetlilerde amylin eksikliğinden dolayı mideden gıda salınımı sürekli hızlanmaktadır. Birçok araştırmacı tip 1 ve tip 2 diabette gıda salınımının ve buna bağlı olarak dolaşıma giren glukozun arttığını kanıtlamıştır. Amylinle ilgili yapılan bir çalışmada normal ve diyabetli ratlarda mideden barsaklara gıda salınım oranı ölçülmüş. Diyabetli Wistar ratları sadece insülinle tedavi edilmiştir. Sonuçta gıda salınımının önemli derecede arttığı görülmüş ve bu da amylin eksikliğine bağlanmıştır. Gıda salınımının bu artan oranları amylinin subkutan ilavesi ile normal değerlere ulaşmıştır¹⁸.

Amylinin gıda salınımı üzerindeki etkilerini GLP-1, CCK-8, GIP, glukagon ve PP ile karşılaştırdığımızda, bu peptidlerden amylin, GLP-1 ve CCK-8'in gıda salınımını yavaşlattığını, GIP, glukagon ve PP (pankreatik polipeptid)'in ise yavaşlatmadığını görürüz. Amylinin gıda salınımını yavaşlatıcı etkisi GLP-1 den 15 ve CCK-8 den ise 20 kat daha kuvvetlidir. 4. ventriküle intraserebroventrikular olarak amylin infüzyonu yapıldığında gıda salınımının s.c. ya da lateral ventriküle infüzyona göre üç kez daha kuvvetli inhibe edildiği gözlenmektedir. Bu sonuçlar da amylinin mideden barsaklara gıda salınımının azalmasında merkezi bir role sahip olduğunu göstermektedir. Bu rolünü özellikle de 4. ventriküldeki area postrema bölgesi sayesinde gerçekleştirmektedir.

Amylinin Gıda Alımındaki Etkileri

Amylin akut olarak verildiğinde doza bağlı olarak gıda alımını azaltır ve bu etkisi amylin reseptörlerinin merkezi işlevi aracılığı ile olur. Fakat bu etki vagal iletim ile alakalı değildir. Amylinin gıda alımını azaltıcı bu etkisi CCK-8'e benzer. CCK-8 ve Amylinin normalde

bir etki oluşturmeyen dozlarda bile birlikte verilmesi kuvvetli bir etki oluşturur. Amylin ve CCK-8 klinik olarak birlikte önemlidir. Bu tokluk hormonlarının karışımı gıda alımının tam bir inhibisyonu için gereklidir. Amylinin gıda salınımı üzerine olan etkisi onun gıda alımını üzerine olan etkisinden bağımsızdır^{4,6}.

Ayrıca, glukoz düzeylerini önemli şekilde etkilemeden insülinin neden olduğu gıda alımını düşürmektedir. Bu sonuçlar amylin i.p. ve i.c.v. verildiğinde gözlenmektedir. Amylin i.c.v. verildiğinde i.p. enjeksiyona göre 50 kat daha kuvvetli olarak gıda alımını azaltmaktadır^{5,9}.

Hipotalamusa amylin enjekte edildiğinde dopamin ve serotonin nörotransmitterlerinin ve bunların triptofan ve tirozin gibi prekürsörlerinin konsantrasyonlarında artma görülmüştür. Amylin triptofan ve tirozinin beyne transportunu artırmaktadır. Bu nörotransmitterler amylinle birlikte gıda alımının azalmasında etkilerini göstermektedirler.

Amylinin Glukagon Salınımı Üzerine Etkileri

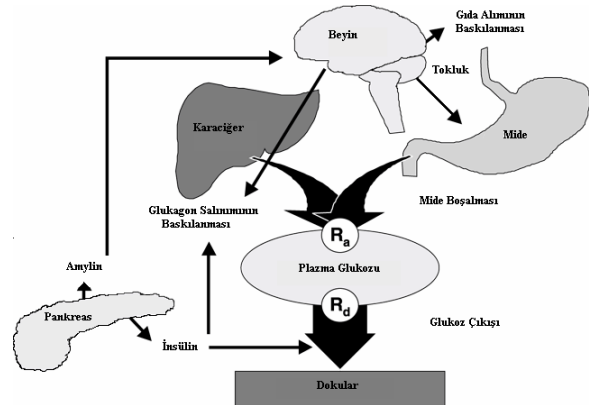
Sağlıklı bireylerde glukagon açlık periodu boyunca, öğün aralarında ve uyku süresince glukoz konsantrasyonunu kabul edilebilir düzeylerde tutmaya çalışır. Glukagon, ayrıca hepatic glukoz depolarının salınımını uyararak ciddi hipoglisemik olaylar karşısında güvenlik mekanizması olarak rol oynar¹⁶. Amylin gıda alımına cevap olarak glukagon sekresyonunu direkt baskılayıcı role sahiptir. Ancak amylin insülinin uyardığı hipoglisemi süresince glukagonu baskılamaz. Sadece insülinle tedavi edilmiş diabetlilerde glukagonemide öğün sonrası anormal bir yükselme olur. Bu durum relatif amylin eksikliğine bağlanabilir³¹.

Glukagon bilindiği gibi pankreasın alfa hücrelerinden salınır ve ciddi hipoglisemik olaylarda önemli engelleyici mekanizma (override mechanism) olarak fonksiyon yapar. Bunu hepatic glukoz depolarının salınımını uyararak yapar. Glukagonun hatalı olarak hipersekresyonu ve hepatic glukoz çıkışının gıda alımı süresince yeterli baskılanamaması tip 1 ve tip 2 diabetli hastalarda büyük problem oluşturur. Bu iki anormaliliğin bu hastalarda yemek sonrası yetersiz glisemik kontrole neden olacağı düşünülmektedir. Gıda alımından sonra glisemik kontroldeki bu eksiklik, ekzojen olarak verilen insülinin portal vendeki gıda alımından sonra normal insülin konsantrasyonunu yerine koyamamasına ve portal glukagon insülin ora-

nının anormal yükselmesine (hepatik glukozun salınımına) katkıda bulunur^{23,29}.

Verilen bilgilerden amylinin plazma glukoz ve endojen hormon sekresyonunu etkilediği anlaşılmaktadır. Son yıllarda kadar amylinin glukagon konsantrasyonunda etkili olduğu bilinmiyordu. Bu durum ratlar üzerinde yapılan çalışmalarla ortaya konmuştur. Ratlar normal glukoz konsantrasyonunda iken amylinin gıda alımını takiben doza bağlı olarak glukagon sekresyonunu baskıladıgı gözlenmiştir. Fakat aynı ratlar hipoglisemik duruma maruz kaldıklarında amylinin glukagon üzerine baskılayıcı etkisi olmamıştır. Sadece insülinle tedavi edilen tip 1 ve 2 diyabetli hastalarda sık görülen yemek sonrası glukagondaki anormal yükselme amylin eksikliğine bağlanmaktadır^{13,15,29}.

Yapılan bütün çalışmalar göstermiştir ki yemek sonrası glukagon sekresyonunun düzenlenmesinde endojen amylin önemli bir fizyolojik role sahiptir.



Şekil 3. Amylinle plazma glukozunun düzenlenmesi

Figure 3. Regulation of plasma glucose by amylin

Amylin gastrik boşalmayı hafifletirken glukagon sekresyonu ve gıda alımını baskılar. Böylece dolaşıma giren glukoz oranını düzenler. İnsülin ise dolaşımdan çıkan ve dolayısıyla dokulara giren glukoz miktarını artırarak kan glukozunu düzenler.

İnsülin ve Amylinin İlişkisi

Dolaşımda hakim olan plazma glukoz konsantrasyonu, dolaşıma giren (R_a) ve dolaşımdan çıkan (R_d) plazma glukoz oranlarının bir yansımasıdır. Glisemideki değişiklikler R_a , R_d ya da her ikisinin değişiminden kaynaklanır. Kar-

bonhidrat içeren gıdaların sindirimi R_a da kuvvetli bir yükselmeye neden olur. Sağlıklı bireylerde açlık plazma konsantrasyonu dar sınırlar içinde sıkıca kontrol edilir. Çünkü R_a (açlık durumlarında karaciğerden çıkan glukoz oranını kapsar) ve R_d (periferel dokular tarafından özellikle de beyin tarafından alınan glukoz oranını yansıtır) iyi eşleşmiştir. Barsak dolaşımına giren ekzojen glikozun ikinci kaynağı olarak karbonhidrat içeren gıdaların sindirimi R_a da kuvvetli yükselmeye neden olur¹⁷.

Sağlıklı bireylerde glukoz çıkışındaki bu ani yükselme pankreatik beta hücrelerinde kuvvetli uyarı sağlar ki bu da beta sekretör granüllerde acil egzozitozise neden olur. Granüller 2 glukoregulator peptid hormon içerir. Bunlar insülin ve amylin hormonlarıdır. Bu hormonlar önce portal vene salınır sonradan sistemik dolaşımda görülürler. Bu durum, her iki hormonun plazma konsantrasyonunda gıda alımından sonra kuvvetli bir yükselmeye neden olur. Amylin ve insülin birlikte uyum içinde belirgin glukoz çıkışını sağlarlar. Böylece glisemideki anormal yükselmeyi önlerler. İnsülin yemek sonrası glukoz konsantrasyonunu iki temel mekanizma ile kontrol eder. İnsülinin ilk rolü dolaşımdan glukozun uzaklaştırılmasını kuvvetle uyarmaktır. Böylece periferel dokulara özellikle de iskelet kası gibi insüline duyarlı dokulara glukoz alımını arttırır. İkinci olarak da pankreatik alfa hücrelerinden glukagon sekresyonunu baskılayarak, karaciğerden glukoz çıkışının inhibisyonuna neden olur²².

Sonuç

Yeni bir hormon olan pankreatik polipeptid yapıdaki amylinin dolaşıma giren glukoz oranını düzenleyerek dolaşımdan çıkan glukozun ayarlanmasında rol alan insülini tamamlayıcı bir role sahip olduğu ve bunu da glukagon sekresyonunu baskılayarak, mideden gıda salınımını hafifleterek ve gıda alımını azaltarak yaptığı, böylece insülin ve glukagonla birlikte glukoz homeostazisinin sağlanmasında anahtar role sahip olan, glukoregulator hormon olarak görev aldığı söylenebilmektedir. Bu konularda bir çok çalışmanın yapılması gerektiği de açık bir şekilde görülmektedir.

Kaynaklar

1. Ageev, A.K., 1986. Amyloidosis of the pancreatic islets and diabetes mellitus. *Arkh Patol.*, 48, 11-15.

2. Beaumont, K., Kenney, M.A., Young, A.A., Rink, T.J., 1993. High affinity amylin binding sites in rat brain. *Mol Pharmacol.*, 44, 493-497.
3. Beeley N.R.A., Prickett K.S., 1996. The amylin, CGRP and calcitonin family of peptides. *Expert Opin Ther Pat.*, 6, 555-567.
4. Bhavsar, S.P., Gedulin B.R., Beaumont, K., Rink T.J., Young A.A., 1995. Inhibition of gastric emptying and of food intake appear to be independently controlled in rodents. *Proc aust Neurosci.*, 21, 460.
5. Bhavsar, S., Watkins, J., Young A., 1997. Comparison of central and peripheral administration of amylin on reduction of food intake in rats. *Diabetologia*, A302.
6. Bhavsar, S., Watkins, J., Young, A., 1998. Synergy between amylin and cholecystokinin for inhibition of food intake in mice. *Physiol Behav.*, 64, 557-561.
7. Bronsky, J., Prusa, R., 2003. Amylin fasting plasma levels are decreased in patients with osteoporosis. *Osteoporos Int.*, 15, 253-247.
8. Castle Arthur L, Kuo C.H., IVY J.L., 1997. Amylin influences insulin-stimulated glucose metabolism by two independent mechanisms. *Endocrinol Metab.*, 274, 6-12.
9. Chance, W.T., Balasubramaniam A., Zhang F.S., Wimalawansa S.J., Fischer J.E. 1991. Anorexia following the intrahypothalamic administration of amylin. *Brain Res.*, 539, 352-354.
10. Cooper, G.J., Willis, A.C., Clark, A., Turner, R.C., Sim, R.B., Reid, K.B., 1987. Putrifaction and characterization of a peptide from amyloid-rich pancreases of type 2 diabetic patients. *P Natl Acad Sci USA.*, 84, 8628-8632.
11. Cooper, G.J.S., Leighton, B., Dimitriadis GD, Parry-Billings M, Kowalchuk, J.M., Howland, K., Rothbard, J.B., Willis, A.C., Reid K.B., 1988. Amylin found in amyloid deposits in human type 2 diabetes mellitus may be a hormone that regulates glycogen metabolism in skeletal muscle. *P Natl Acad Sci USA.*, 85, 7763-7766.
12. Cooper, M.E., Wookey, P.J., 1997. Amylin-its role in kidney. *Nephrol dial transplant.*, 12, 8-10.
13. Fineman, M.S., Weyer, C., Maggs D.G., Strobel S., Kolterman O.G., 2002. The human amylin analog, pramlintide, reduces postprandial hyperglycemia in patients with type 2 diabetes mellitus. *Horm Metab Res.*, 34, 504-508.
14. Frank, J.W., Saslow, S.B., Camilleri, M., Thomforde, G.M., Dinneen, S.F., Rizza, R.A., 1995. Mechanisms of accelerated gastric emptying of liquids and hyperglycemia in patients with type II diabetes mellitus. *Gastroenterology*, 109, 755-765.
15. Gedulin, B., Percy, A., Jodka, C., Young, A., 1997. Studies using neutralizing antibody and the antagonist AC187 reveal that endogenous amylin

- inhibits glucagon secretion. *Diabetologia*, 40, A300.
16. Gerich, J.E., Schneider, V., Dippe, S.E., 1974. Characterization of the glucagon response to hypoglycemia in man. *J Clin Endocr Metab.*, 38, 77-82.
 17. Gerich, J.E., 1993. Control of glycaemia. *Best Pract Res Cl En.*, 7, 551-586.
 18. Gren, G.M., Guan, D., Schwartz, J.G., Phillips, W.T., 1997. Accelerated gastric emptying of glucose in Zucker type 2 diabetic rats: role in postprandial hyperglycaemia. *Diabetologia*, 40, 136-142.
 19. Guidobono F., 1998. Amylin and gastrointestinal activity. *Genetic Pharmacol.*, 31, 173-177.
 20. Hoppener, J.W., Nieuwenhuis, M.G., Vroom, T.M., Ahren, B.O., Lips, C.J., 2002. Role of islet amyloid in type 2 diabetes mellitus: consequence or cause. *Mol Cel Endocrinol.*, 197, 205-212.
 21. Koda J.E., Fineman, M., Rink, T.J., Dailey, G.E., Muchmore, D.B., Linarelli, L.G., 1992. Amylin concentrations and glucose control. *Lancet*, 339, 1179-1180.
 22. Kruger, D.F., Gatcomb, P.M., Owen, S.K., 1999. Clinical implication of amylin and amylin deficiency. *Diabetes*, 25, 389-398.
 23. Ludvik, B., Kautzky W.A., Prager, R., Thomaseth, K., Pacini, G., 1997. Amylin: history and overview. *Diabetic Med.*, 14, 9-13.
 24. Min, S.H., Farr, V.C., Lee, J., Prosser, C.G., Cooper, G.J.S., Davis, S.R., 1999. Metabolic effects of amylin in lactating goats. *J Anim Sci.*, 77, 1241-1248.
 25. Moore C.X., Cooper, G.J.S., 1991. Co-secretion of amylin and insulin from cultured islet beta-cells: modulation by nutrient secretagogues, islet hormones and hypoglycemic agents. *Biochem Bioph Res Co.*, 179, 1-9.
 26. Nakazato, M., Asai, J., Kangawa, K., Matsukura, S., Matsuo, H., 1989. Establishment of radioimmunoassay for human islet amyloid polypeptide and its tissue content and plasma concentration. *Biochem Bioph Res Co.*, 164, 394-399.
 27. Ogawa, A., Harris, V., Mccorkle, S.K., Unger, R.H., Luskey, K.L., 1990. Amylin secretion from the rat pancreas and its selective loss after streptozotocin treatment. *J Clin Invest.*, 85, 973-976.
 28. Reda, T.K., Geliebter, A., Pi-Sunyer F.X., 2002. Amylin, food intake, and obesity. *Obes Res.*, 10, 1087-1091.
 29. Silvestre, R.A., Rodriguez-Gallardo, J., Jodka, C., Parkes, D.G., Pittner, R.A., Young, A.A., Marco, J., 2001. Selective amylin inhibition of the glucagon response to arginine is extrinsic to the pancreas. *Anim J Physiol Endocrinol Metab.*, 280, 443-449.
 30. Tamura, T., Miyaura, C., Owan, I., Suda, T., 1992. Mechanism of action of amylin in bone. *J Cell Physiol.*, 153, 6-14.
 31. Unger, R.H., Orci, L., 1977. The role of glucagon in the endogenous hyperglycemia of diabetes mellitus. *Annu Rev Med.*, 28, 119-130.
 32. Van, R.D., Menard D.P., Fournier, A., St Pierre S, Qurion R., 1994. Autoradiographic distribution and receptor binding profile of [I-125]Bolton Hunter-rat amylin binding sites in the rat brain. *J Pharmacol Exp Ther.*, 270, 779-787.
 33. Westermark, P., Wilander, E., 1983. Islet amyloid in type 2 non-insulin-dependent diabetes is related to insulin. *Diabetologia*, 24, 342-346.
 34. Westermark, P., Wernstedt, C., Wilander, E., Sletten, K., 1986. A novel peptide in the calcitonin gene related peptide family as an amyloid fibril protein in the endocrine pancreas. *Biochem Biophys Res Commun.*, 140, 827-831.
 35. Wimalawansa, S.J., 1997. Amylin, calcitonin gene-related peptide, calcitonin, and adrenomedullin: A peptide superfamily. *Crit Rev Neurobiol.*, 11, 167-239.
 36. Young, A.A., Gedulin, B., Vine, W., Percy, A., Rink, T.J., 1995. Gastric emptying is accelerated in diabetic BB rats and is slowed by subcutaneous injections of amylin. *Diabetologia*, 28, 642-648.
 37. Young, A.A., Gedulin, B.R., Rink, T.J., 1996. Dose-responses for the slowing of gastric emptying in a rodent model by glucagon like peptide (7-36)NH₂, amylin, cholecystokinin, and other possible regulators of nutrient uptake. *Metabolism*, 45, 1-3.
 38. Young, A.A., Vine, W., Gedulin, B.R., 1996. Preclinical pharmacology of pramlintide in the rat: comparisons with human and rat amylin. *Drug Develop Res.*, 37, 231-248.
 39. Young, A., 1997. Amylin's physiology and its role in diabetes. *Curr Opin Endocrinol Diab.*, 282-290.
 40. Young, A., 1997. Role of amylin in nutrient intake- animal studies. *Diabetic Med.*, 14, 14-18.
 41. Young, A., 2005. Historical background. *Adv Pharmacol.*, 52, 1-18.