

Influência do esvaziamento gástrico sobre o controle da glicemia pós-prandial: fisiologia e implicações terapêuticas

Influence of gastric emptying on the control of postprandial glycemia: physiology and therapeutic implications

Marcos Antonio Tambascia¹, Domingos Augusto Cherino Malerbi², Freddy Goldberg Eliaschewitz³

RESUMO

A manutenção da homeostase glicêmica é complexa e envolve, além da secreção e da ação da insulina e do glucagon, mecanismos hormonais e neurais, que regulam a taxa de esvaziamento gástrico. Esse mecanismo depende de fatores extrínsecos e intrínsecos. A secreção do peptídeo 1 semelhante ao glucagon regula a velocidade de esvaziamento gástrico, de modo a contribuir para o controle da glicemia pós-prandial. As características farmacodinâmicas dos diversos agentes dessa classe podem explicar os efeitos mais relevantes na glicemia de jejum ou pós-prandial e, portanto, podem orientar o tratamento individualizado, de acordo com as características clínicas e fisiopatológicas de cada paciente.

Descritores: *Diabetes mellitus*/terapia; Hiperglicemia; Esvaziamento gástrico; Peptídeo 1 semelhante ao glucagon

ABSTRACT

The maintenance of glucose homeostasis is complex and involves, besides the secretion and action of insulin and glucagon, a hormonal and neural mechanism, regulating the rate of gastric emptying. This mechanism depends on extrinsic and intrinsic factors. Glucagon-like peptide-1 secretion regulates the speed of gastric emptying, contributing to the control of postprandial glycemia. The pharmacodynamic characteristics of various agents of this class can explain the effects more relevant in fasting or postprandial glucose, and can thus guide the individualized treatment, according to the clinical and pathophysiological features of each patient.

Keywords: *Diabetes mellitus*/therapy; Hyperglycemia; Gastric emptying; Glucagon-like peptide 1

INTRODUÇÃO

O controle glicêmico envolve um complexo mecanismo, compreendendo não somente a secreção e a ação de insulina e glucagon,⁽¹⁾ mas também a regulação da velocidade de esvaziamento gástrico.⁽²⁾

Desde 1915,⁽³⁾ sabe-se que a variabilidade da glicemia após uma dose de glicose oral depende de mudanças na velocidade de esvaziamento gástrico, dados estes confirmados por numerosos estudos subsequentes.^(4,5)

A terapia baseada em incretinas (tanto com inibidores de dipeptidil-peptidase-4 como com miméticos do peptídeo 1 semelhante ao glucagon – GLP1, sigla do inglês *glucagon-like peptide-1*) envolve a secreção de insulina por um mecanismo glicose-dependente. Essa ação, aliada à redução dos níveis de glucagon,⁽⁶⁾ confere a essas medicações papel promissor no tratamento do *diabetes mellitus* tipo 2. Além das ações primariamente metabólicas, essa terapia tem efeitos em outros sistemas, o que vem despertando interesse crescente. Uma dessas ações é a redução da velocidade de esvaziamento gástrico.⁽⁷⁾

Recentemente, a *American Diabetes Association* e a *European Association for the Study of Diabetes*⁽⁸⁾ enfatizaram a necessidade de individualização da abordagem terapêutica do diabetes, baseando alvos terapêuticos e medicamentos nos aspectos fisiopatológicos particulares de cada caso. Rever essas bases é, então, tarefa essencial.

¹ Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP, Brasil.

² Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo, SP, Brasil.

³ Centro de Pesquisas Clínicas, São Paulo, SP, Brasil.

Autor correspondente: Marcos Antonio Tambascia – Rua Vital Brasil, 250 – Cidade Universitária Zeferino Vaz – CEP: 13083-990 – Campinas, SP, Brasil – Tel.: (19) 3242-8400 – E-mail: tambasci@terra.com.br

Data de submissão: 7/6/2013 – Data de aceite: 12/12/2013

DOI: 10.1590/S1679-45082014RB2862

Regulação do esvaziamento gástrico

A velocidade de esvaziamento gástrico é variável e dependente do conteúdo da refeição. Assim, se o líquido ingerido for rico em glicose ou calorias, esse esvaziamento é retardado. Essa inibição determina uma taxa constante de absorção energética, da ordem de 2 a 3kcal/minuto; a infusão de glicose no duodeno inibe o esvaziamento gástrico proporcionalmente à quantidade infundida. Esse sensível mecanismo depende de fatores extrínsecos e intrínsecos.

A via extrínseca, também conhecida como “parada ileal”,⁽⁹⁾ depende da retroalimentação neural e hormonal induzida pela interação de nutrientes na luz do intestino delgado, e é caloria-dependente. Quando o alimento atinge o intestino, as células L e K do delgado distal produzem GLP-1 e peptídeo insulínico dependente de glicose (GIP, sigla do inglês *glucose-dependent insulinotropic peptide*), que agem em diversos tecidos. No hipotálamo, reduzem o apetite e enviam sinais colinérgicos e peptidérgicos ao vago, inibindo a motilidade antral e estimulando a pilórica. Essas ações contribuem para a inibição do esvaziamento gástrico.⁽¹⁰⁾ O GLP1 e o GIP estimulam a secreção insulínica e inibem a de glucagon. Além disso, estimulam a secreção do peptídeo pancreático amiloide, a amilina.⁽¹¹⁾ A insulina tem efeito sacietógeno no sistema nervoso central, enquanto a amilina diminui o esvaziamento gástrico, por ação vagal.⁽¹²⁾

Os mecanismos intrínsecos envolvem efeitos da hiper ou hipoglicemia. A hiperglicemia estimula as secreções de insulina e amilina, reduzindo a de glucagon; ela também diminui a secreção de grelina, o que reduz o esvaziamento gástrico, via sinal parassimpático. Fisiologicamente, a grelina aumenta a velocidade de esvaziamento gástrico.⁽¹³⁾ Assim, além do aspecto calórico (extrínseco), as variações da glicemia (intrínseco) podem, por meio de ações hipotalâmicas, aumentar ou diminuir o apetite e ativar o sistema parassimpático, que controla o esvaziamento gástrico. Essa delicada interação neural e hormonal previne a hiperglicemia pós-prandial em indivíduos normais.

Regulação do esvaziamento gástrico no diabetes

Pesquisas têm demonstrado que a hiperglicemia pronunciada (>250mg/dL) afeta a motilidade do esôfago, do estômago, do intestino delgado, do cólon e da vesícula biliar, tanto em pessoas normais⁽¹⁴⁾ como em diabéticos tipo 1⁽¹⁵⁾ e 2.⁽¹⁶⁾ Sugeriu-se inicialmente que a hiperinsulinemia também retarda o esvaziamento gástrico,⁽¹⁷⁾ mas estudos recentes em diabéticos tipo 1^(18,19) contestaram essas observações.

Em indivíduos saudáveis, o comportamento da glicemia e das incretinas é altamente dependente da expo-

sição do intestino delgado a carboidratos.⁽²⁰⁾ Assim, sobrecargas maiores levam a elevações mais intensas dos níveis de GLP1, resultando em redução progressiva da velocidade de esvaziamento gástrico, mecanismo fisiológico este que contribui para a homeostase glicêmica. Esses dados foram replicados em indivíduos com diabetes tipo 2 bem controlado,⁽²¹⁾ que receberam infusões intraduodenais de quantidades crescentes de glicose. Nesse importante estudo, demonstrou-se que as concentrações de insulina, GLP1 e GIP aumentavam com a sobrecarga intraduodenal de glicose, tanto nos indivíduos normais quanto nos diabéticos.

A preservação desse mecanismo de controle em pacientes com diabetes abre possibilidades de tratamento com estratégias que influenciam a velocidade de exposição duodenal aos carboidratos.

Perspectivas no tratamento da hiperglicemia pós-prandial no diabetes

O estudo DECODE⁽²²⁾ deixou claro que a hiperglicemia pós-prandial é um fator de risco independente para doença cardiovascular, sendo seu controle essencial para a redução da mortalidade cardiovascular em diabéticos. As abordagens para o controle da glicemia pós-prandial incluem os análogos insulínicos de ação prandial,⁽²³⁾ a acarbose – cuja ação se dá, em parte, pelo aumento dos níveis de GLP1,⁽²⁴⁾ o pramlintide⁽²⁵⁾ – de ação vagal e, mais recentemente, as terapias baseadas no sistema incretina, particularmente GLP1.

O mecanismo de ação do GLP1 no estado de jejum envolve, essencialmente, a secreção de insulina glicose-dependente e a inibição da de glucagon. Estudos recentes demonstram, contudo, que sua ação no estado pós-prandial ocorre por meio da desaceleração do esvaziamento gástrico, levando a uma diminuição da entrada de glicose na circulação.⁽²⁶⁾ O uso concomitante de agentes pró-cinéticos, como metoclopramida, domperidona, cisaprida e eritromicina, bloqueia o efeito do GLP1 no controle da glicemia pós-prandial,⁽²⁷⁾ demonstrando a importância de sua influência no esvaziamento gástrico.

A exposição contínua a altas concentrações de GLP1 leva a uma pronunciada perda de sua capacidade de diminuir o esvaziamento gástrico.⁽²⁸⁾ Isso se deve à indução de taquifilaxia a nível vagal, e acarreta numa atenuação dessa resposta após administração crônica.

Análises farmacocinética e farmacodinâmica de GLP1 demonstram que essa classe de medicamentos compõe-se de moléculas com perfis variáveis de ligação ao receptor do GLP1, o que, provavelmente, explica algumas diferenças de ação entre eles. A interação prolongada com o receptor leva à dessensibilização do efeito inibitório gástrico, mas não à do efeito anorético – que ocorre por meio de receptores hipotalâmicos do

GLP1⁽²⁹⁾ – e nem à dessensibilização do efeito sobre a secreção insulínica e o controle glicêmico de jejum. Já as moléculas cuja interação com o receptor é curta apresentam maior efeito sobre a redução do esvaziamento gástrico – e, conseqüentemente, sobre o controle glicêmico pós-prandial – por não provocarem dessensibilização.⁽²⁸⁾

A comparação entre agentes com ação mais rápida (lixisenatide) e os de mais prolongada (liraglutide)⁽³⁰⁾ mostra diferenças em seus impactos sobre a regulação dos níveis glicêmicos de jejum e pós-prandial, e pode nortear a individualização terapêutica, segundo as características clínicas e fisiopatológicas de cada paciente.

CONCLUSÃO

Estamos caminhando para a terapia do diabetes baseada na individualização das medicações. A escolha do melhor fármaco se baseará no entendimento da fisiopatologia de cada caso e na compreensão do mecanismo de ação das medicações. Análogos de GLP1 com ação prolongada poderão beneficiar pacientes com glicemia de jejum elevada e que precisam perder peso. Análogos de ação rápida serão uma ótima opção para corrigir casos de hiperglicemia pós-prandial.

REFERÊNCIAS

1. Woerle HJ, Szoke E, Meyer C, Dostou JM, Wittlin SD, Gosmanov NR, et al. Mechanisms for abnormal postprandial glucose metabolism in type 2 diabetes. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2006;290(1):E67-E77.
2. Horowitz M, Edelbrock MA, Wishart JM, Straathof JW. Relationship between oral glucose tolerance and gastric emptying in normal healthy subjects. *Diabetologia.* 1993;36(9):857-62.
3. Woodyatt RT, Sansum WD, Wilder RM. Prolonged and accurately timed intravenous injection of sugar. *JAMA.* 1915;65(24):2067-70.
4. Thompson DG, Wingate DL, Thomas M, Harrison D. Gastric emptying as a determinant of the oral glucose tolerance test. *Gastroenterology.* 1982;82(1):51-5.
5. Meyer JH, Gu YG, Jehn D, Taylor IL. Intra-gastric vs in-traintestinal viscous polymers and glucose tolerance after liquid meals of glucose. *Am J Clin Nutr.* 1988;48(2):260-6.
6. Nauck MA, Kleine N, Orskov C, Holst JJ, Willms B, Creutzfeldt W. Normalization of fasting hyperglycaemia by exogenous glucagon-like peptide 1 (7–36 amide) in type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients. *Diabetologia.* 1993;36(1):741-4.
7. Ritzel R, Orskov C, Holst JJ, Nauck MA. Pharmacokinetic, insulinotropic, and glucagonostatic properties of GLP-1 [7–36 amide] after subcutaneous injection in healthy volunteers. Dose-response-relationships. *Diabetologia.* 1995;38(2):720-725.
8. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, Peters AL, Tsapas A, Wender R, Matthews DR; American Diabetes Association (ADA); European Association for the Study of Diabetes (EASD). Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care.* 2012;35(6):1364-79. Review.
9. Vinik A, Nakave A, Chuecos Mdel P. A break in the brake mechanism in diabetes: a cause of postprandial hyperglycemia. *Diabetes Care.* 2008;31(12):2410-3.
10. Schirra J, Nicolaus M, Roggel R, Katschinski M, Storr M, Woerle HJ, et al. Endogenous glucagon-like peptide 1 controls endocrine pancreatic secretion and antro-pyloro-duodenal motility in humans. *Gut.* 2006;55(2):243-51.
11. Young A. Inhibition of gastric emptying. *Adv Pharmacol.* 2005;52:99-121.
12. Beales IL, Calam J. Regulation of amylin release from cultured rabbit gastric fundic mucosal cells. *BMC Physiol.* 2003;3:13.
13. Fujino K, Inui A, Asakawa A, Kihara N, Fujimura M, Fujimiya M. Ghrelin induces fasted motor activity of the gastrointestinal tract in conscious fed rats. *J Physiol.* 2003;550(Pt 1):227-40.
14. De Boer SY, Masclee AA, Lam WF, Lamers CB. Effect of acute hyperglycemia on esophageal motility and lower esophageal sphincter pressure in humans. *Gastroenterology.* 1992;103(3):775-80.
15. Fraser RJ, Horowitz M, Maddox AF, Harding PE, Chatterton BE, Dent J. Hyperglycemia slows gastric emptying in type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia.* 1990;33(11):675-80.
16. Jones KL, Horowitz M, Carney BI, Wishart JM, Guha S, Green L. Gastric emptying in early noninsulin-dependent diabetes mellitus. *J Nucl Med.* 1996;37(11):1643-8.
17. Eliasson B, Björnsson E, Urbanavicius V, Andersson H, Fowelin J, Atvall S, et al. Hyperinsulinemia impairs gastrointestinal motility and slows carbohydrate absorption. *Diabetologia.* 1995;38(11):79-85.
18. Sims MA, Hasler WL, Chey WD, Kim MS, Owyang C. Hyperglycemia inhibits mechanoreceptor-mediated gastrocolonic responses and colonic peristaltic reflexes in healthy humans. *Gastroenterology.* 1995;108(2):350-9.
19. Schwarcz E, Palmér M, Aman J, Horowitz M, Stridsberg M, Berne C. Physiological hyperglycemia slows gastric emptying in normal subjects and patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Gastroenterology.* 1997;113(1):60-6.
20. Pilichiewicz AN, Chaikomin R, Brennan IM, Wishart JM, Rayner CK, Jones KL, et al. Load-dependent effects of duodenal glucose on glycemia, gastrointestinal hormones, antropyloroduodenal motility, and energy intake in healthy men. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2007;293(3):E743-53.
21. Ma J, Pilichiewicz AN, Feinle-Bisset C, Wishart JM, Jones KL, Horowitz M, et al. Effects of variations in duodenal glucose load on glycaemic, insulin, and incretin responses in type 2 diabetes. *Diabetic Med.* 2012;29(5):604-8.
22. DECODE Study Group, the European Diabetes Epidemiology Group. Glucose tolerance and cardiovascular mortality: comparison of fasting and 2-hour diagnostic criteria. *Arch Intern Med.* 2001;161(3):397-405.
23. Holman RR, Thorne KI, Farmer AJ, Davies MJ, Keenan JF, Paulo S, Levy JC; 4-T Study Group. Addition of biphasic, prandial, or basal insulin to oral therapy in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2007;357(17):1716-30.
24. Enç FY, Imeryüz N, Akin L, Turoglu T, Dede F, Haklar G, et al. Inhibition of gastric emptying by acarbose is correlated with GLP-1 response and accompanied by CCK release. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2001;281(3):G752-63.
25. Samsom M, Szarka LA, Camilleri M, Vella A, Zinsmeister AR, Rizza RA. Pramlintide, an amylin analog, selectively delays gastric emptying: potential role of vagal inhibition. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2000;278(6):G946-51.
26. Meier JJ, Gallwitz B, Salmen S, Goetze O, Holst JJ, Schmidt WE, et al. Normalization of glucose concentrations and deceleration of gastric emptying after solid meal during intravenous glucagon-like peptide 1 in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(6):2719-25.
27. Meier JJ, Kemmeries G, Holst JJ, Nauck MA. Erythromycin antagonizes the deceleration of gastric emptying by glucagon-like peptide 1 and unmasks its insulinotropic effect in healthy subjects. *Diabetes.* 2005;54(7):2212-8.
28. Nauck MA, Kemmeries G, Holst JJ, Meier JJ. Rapid tachyphylaxis of the glucagon-like peptide 1-induced deceleration of gastric emptying in humans. *Diabetes.* 2011;60(5):1561-5.
29. Jelsing J, Vrang N, Hansen G, Raun K, Tang-Christensen M, Knudsen LB. Liraglutide: short-lived effect on gastric emptying - long lasting effects on body weight. *Diabetes, Obes Metab.* 2012;14(6):531-8.
30. Kaptika C, Coester H-V, Poitiers F, Heumann G, Ruus P, Hincelin-Méry A. Pharmacodynamic characteristics of lixisenatide QD vs liraglutide QD in patients with T2DM inadequately controlled with metformin. Presented at IDF World Diabetes Congress, 2011, Dubai.