



Secreção de insulina na pancreatite alcoólica crônica*

FERNANDO PRESTES CESAR¹, SÔNIA PENTEADO², MARCEL CERQUEIRA CESAR MACHADO³,
BERNARDO LÉO WAJCHENBERG⁴, IRACÉLIA DE TOLEDO E SOUZA⁵

INTRODUÇÃO

Existem, na literatura, discrepâncias em relação à liberação de insulina na pancreatite crônica, após vários estímulos, nos casos de intolerância moderada à glicose⁽¹⁻⁴⁾. Na tentativa de esclarecer este fato, selecionamos pacientes com pancreatite crônica alcoólica calcificada, portanto portadores de um mesmo tipo de lesão pancreática, magros, sem antecedentes diabéticos, com glicemia de jejum normal, e que apresentavam moderada intolerância à glicose oral.

A resposta insulínica, nestes pacientes, foi estudada através dos estímulos com glicose oral e endovenosa, tolbutamida e secretina endovenosa e comparada com um grupo controle normal.

MATERIAL E MÉTODOS

Nove pacientes com pancreatite crônica alcoólica e 10 controles normais foram estudados. Os dados clínicos encontram-se na tabela I. O diagnóstico de pancreatite foi confirmado pelos testes de função exócrina do pâncreas (prova da secretina-pancreozimina) e pela história clínica de crises repetidas de pancreatite associadas a um aumento da amilase e a calcificação pancreáticas presentes à radiografia simples do abdômen. Os dados obtidos foram submetidos à análise estatística, utilizando-se o teste de "t" de Student, sendo o nível crítico estabelecido em 5%. A velocidade de desaparecimento da glicose (Kg) foi calculada pela análise quadrática do logaritmo natural dos níveis de glicose no plasma entre 10 e 30min após a infusão aguda de glicose endovenosa.

* Trab. da Unid. de Diabetes e Supra-Renal da Disc. de Endocrinol., Hosp. das Clín. da Fac. de Med. da Univ. de São Paulo e Centro de Aplicações Biomédicas de Radioisótopos e Radiação do Inst. de Pesq. Energét. e Nucleares (IPEN).

1. Prof.-Assist. da Disc. de Endocrinol. do Dep. de Clín. Méd.
2. Méd.-Assist. do Dep. de Clín. Cir.
3. Prof.-Adjunto do Dep. de Clín. Cir.
4. Prof.-Adjunto de Clín. Méd.
5. Bioquím. Doutora em Ciên. Fisiológicas.

Os seguintes testes, de maneira randomizada, foram realizados após uma dieta semelhante para todos os pacientes, constituída predominantemente de hidratos de carbono (no mínimo 300g/dia) pelo menos 3 dias antes do início do teste e cada um deles precedido de 10 a 12 horas de jejum.

Curva de tolerância à glicose oral (GTTO)

Os pacientes tomavam 100g de glicose em solução aquosa a 25%, ingerida em 10 minutos. O sangue foi colhido nos tempos: antes (zero) e 30, 60, 90, 120 e 180min após o início da ingestão da glicose. A glicose e a insulina foram dosadas em todas as amostras. A glicemia plasmática foi medida pelo método de Hoffman⁽⁵⁾, modificado para uso em Auto Analyser. A insulina plasmática foi dosada por radioimunoensaio⁽⁶⁾.

Teste de tolerância à glicose endovenosa (GTTEV)

Os pacientes receberam uma infusão endovenosa de 0,4g de glicose em solução aquosa a 50% durante 2min. Amostras sanguíneas foram coletadas nos tempos: antes (zero) e 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 30, 40, 50 e 60 min após o início da infusão da glicose. Glicemia e insulina foram determinadas em todas as amostras.

Teste de tolerância à tolbutamida endovenosa (RTT)

Um grama de tolbutamida em 20ml de água destilada foi administrada em 2min. Amostras de sangue foram colhidas nos tempos: antes (zero) e 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 20, 30, 40, 50 e 60 min após o início da infusão. Este teste foi realizado em 9 pacientes com pancreatite crônica. A glicemia e a insulina plasmática foram medidas pelos métodos acima referidos.

Teste agudo com secretina (TAS)

1 unidade/kg de secretina (The Boots Company Ltd) foi administrada endovenosamente, em 2 min. As amostras de sangue foram colhidas nos mesmos tempos do que no teste com tolbutamida, medindo-se a glicemia e a insulina no plasma.

RESULTADOS

GTTO — Os 9 pacientes com pancreatite mostraram uma intolerância à glicose oral significativa, apesar de apresentarem uma glicemia basal normal em relação à média dos controles (normais: $75 \pm 1,96$ vs. pancreatite: $81 \pm 3,7$ mg/dl — média \pm EPM).

A média \pm EPM da insulinemia basal foi similar em ambos os grupos (pancreatite: $10 \pm 1,01$ vs. normais: $13 \pm 1,7$ μ U/ml), porém a reserva insulínica após o estímulo oral foi significativamente deficitária em todos os casos de pancreatite (fig. 1), sendo os valores médios significativamente menores em relação aos normais nas amostras de 30 e 60 min, nos demais tempos não havendo diferença com os controles.

GTTEV — A resposta insulínica à infusão aguda de glicose em todos os pacientes com pancreatite foi significativamente menor do que nos controles, apesar de os níveis glicêmicos basal e estimulado serem semelhantes em ambos os grupos (fig. 2), com tendência ao retorno mais lento da glicemia aos níveis basais nos portadores de pancreatite. Com efeito, o coeficiente de desaparecimento da glicose (Kg) foi significativamente menor nos pacientes com pancreatite (Kg médio controle = 2,66; Kg médio pancreatite = 1,77% da dose/min).

RTT — A infusão aguda de tolbutamida nos pacientes com pancreatite provocou uma discreta queda das médias da glicemia (valor basal = $82 \pm 3,41$ e valor

Pedidos de separata: Dr. Fernando Prestes Cesar — Disciplina de Endocrinologia e Metabologia da Divisão de Clínica Médica I, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Caixa Postal 8.091, São Paulo, SP.

TABELA I
Dados clínicos de 10 controles normais e 9 com pancreatite crônica

Controles normais (n = 10)					Pancreatite (n = 9)				
Paciente	Idade (anos)	Peso (kg)	Altura (cm)	Sexo	Paciente	Idade (anos)	Peso (kg)	Altura (cm)	Sexo
MC	35	49	155	M	AS	40	57	168	M
JF	30	52	158	M	IV	33	59	168	M
MF	34	57	159	F	SR	33	60	170	M
PF	31	58	160	M	CF	32	58	170	M
SJ	25	49	159	F	RR	30	65	170	M
AJ	17	53	158	F	AA	25	49	163	M
RA	32	72	165	F	JL	32	71	180	M
JP	24	46	150	M	FD	38	68	175	M
SM	35	50	154	M	JA	42	57	165	M
BC	30	53	159	F					
Média	29,30	53,90	157,70			33,89	59,78	169,89	
EPM	2,6	3,5	2,00			2,10	3,40	2,40	

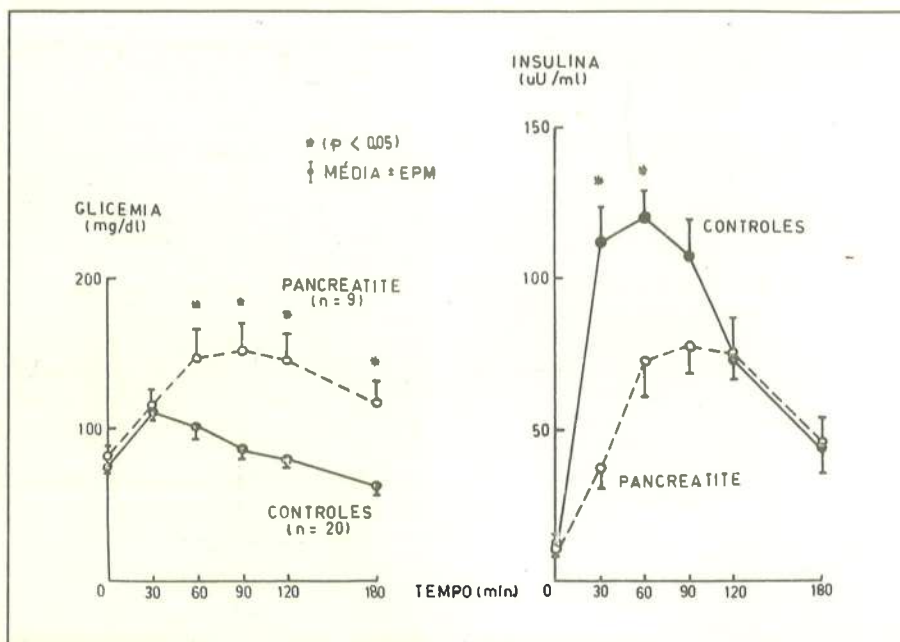


Fig. 1 – Níveis de glicemia e insulina durante o GTTO em controles e pancreatite.

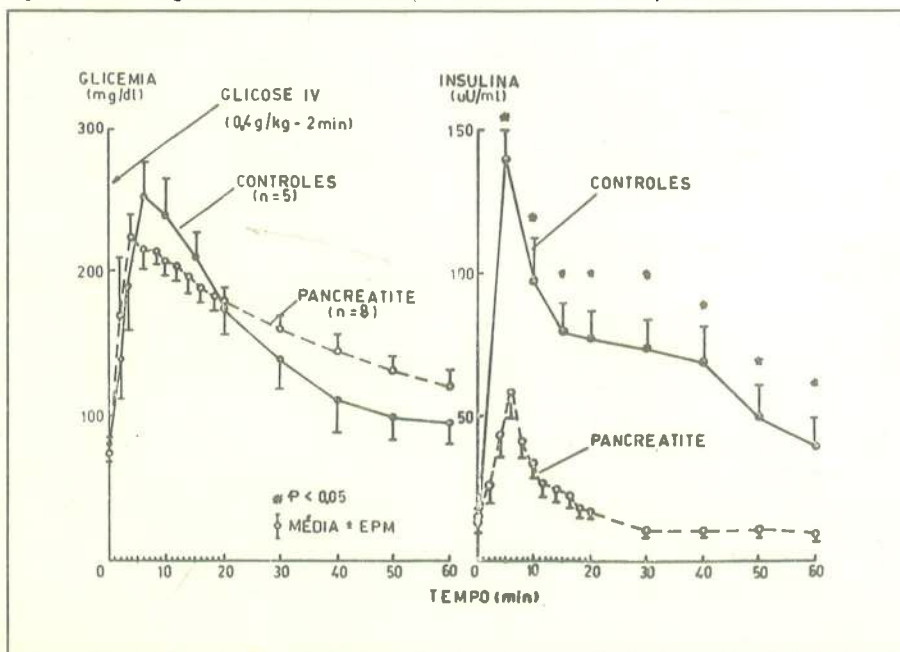


Fig. 2 – Teste de tolerância à glicose endovenosa.

m(nimo = $55 \pm 3,83$ mg/dl) significativamente menores nos tempos de 2 a 30min do que nos controles. Os níveis basais de glicemia e insulinemia, em ambos os grupos, foram semelhantes. A resposta insulínica à tolbutamida foi significativamente menor do que nos pacientes controles (fig. 3), em todos os tempos.

TAS – Todos os pacientes com pancreatite testados não mostraram alterações significativas nos níveis de glicemia e na elevação da insulina plasmática após a infusão aguda de secretina em relação aos valores basais correspondentes. Nos controles normais obtivemos uma discreta elevação da insulinemia média no tempo 4min ($IRI = 37\mu U/ml$), porém também sem alteração significativa da glicemia. Entretanto, observaram-se diferenças estatisticamente significativas nas insulinemias entre os normais e aqueles portadores de pancreatite crônica, nos tempos: 0, 2, 4, 6, 8, 20, 30, 50 e 60min (fig. 4).

DISCUSSÃO

Todos os pacientes com pancreatite apresentavam níveis basais de glicemia e insulina plasmática semelhantes aos controles. A estimulação insular pancreática através da administração oral de glicose revelou uma intolerância à glicose, em relação aos normais estudados. Com efeito, observou-se uma elevação tardia da glicemia com um pico aos 60min e uma resposta insulínica máxima atrasada (aos 60min) e nitidamente deficitária em relação aos controles nos tempos iniciais (30 e 60min), com retorno tardio da glicemia aos valores normais. Estes resultados sugerem uma alteração da liberação inicial de insulina, pelas células beta remanescentes, ao estímulo com glicose oral, e uma liberação tardia e deficitária, possivelmente por alterações na função exócrina do pâncreas decorrente da pancreatite^(7,8). Por outro lado, a infusão endovenosa aguda de glicose também mostrou uma deficiente resposta insulínica em relação aos normais, apesar dos níveis similares da glicemia atingidos logo após o término da infusão. Também, a infusão de tolbutamida mostrou que as células beta não responderam adequadamente ao estímulo da droga, sendo que os níveis de insulina plasmática foram semelhantes aos obtidos na infusão aguda de glicose endovenosa. Entretanto, nos diabéticos ditos químicos, idiopáticos, com glicemia de jejum normal e níveis de intolerância à glicose similares aos dos nossos pacientes, correspondendo aos chamados pacientes com curva glicêmica alterada (Impaired GTT), Vague e cols.⁽⁷⁾ mostraram que a resposta insulínica à glicose endovenosa era sempre menor do que à tolbutamida,

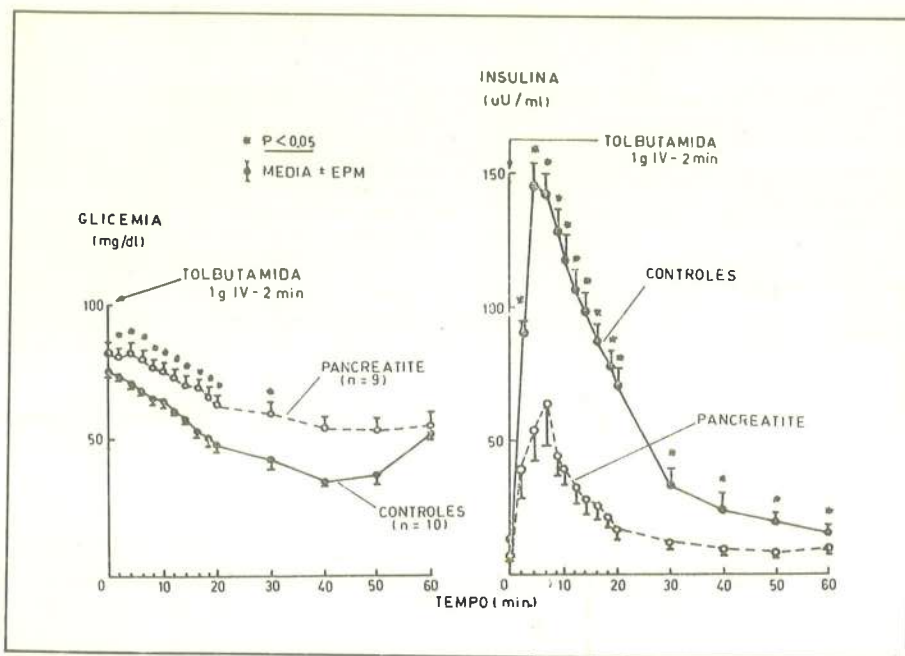


Fig. 3 - Teste de tolerância à tolbutamida (1g IV - 2 min).

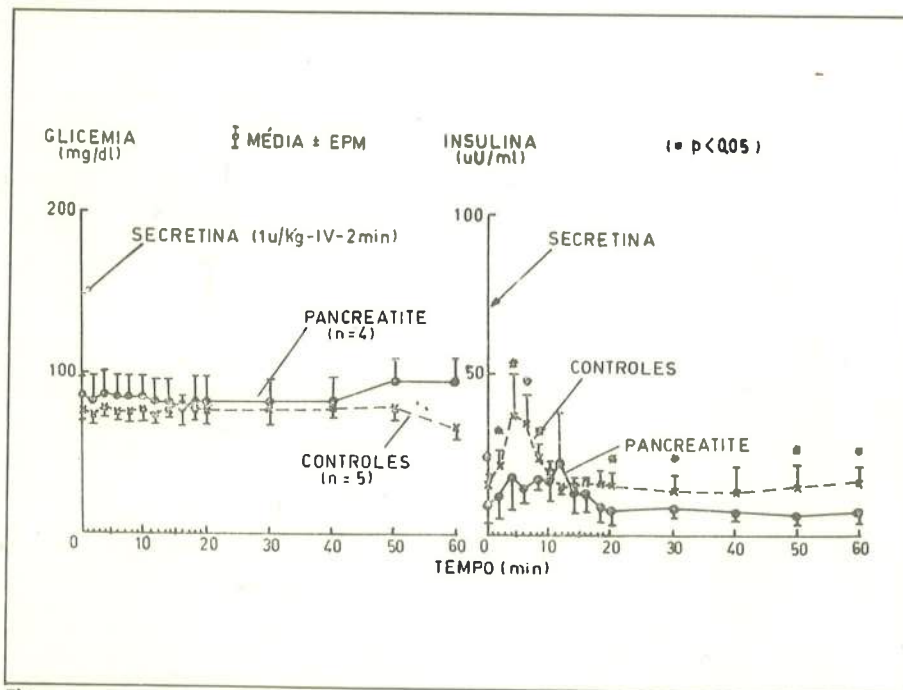


Fig. 4 - Teste agudo com secretina IV.

ao passo que na pancreatite crônica com similar tolerância à glicose, como os aqui apresentados, havia depressão similar aos estímulos glicêmicos e à sulfoniluréia, sugerindo redução do tecido pancreático e não a alteração funcional do "diabetes idiopático", dependente do estímulo (insensibilidade específica à glicose).

A infusão aguda de secretina não mostrou alteração significativa nos níveis de glicemia, porém os níveis de insulina plasmática foram estatisticamente inferiores em relação aos normais. Estes resultados sugerem que a diminuição da resposta insulínica aos vários estímulos realizados, provavelmente, está relacio-

nada com o grau de lesão das células beta das ilhotas de Langerhans, ocasionada pela pancreatite.

A liberação de insulina, ainda que deficitária após estímulo glicêmico oral ou endovenoso e após tolbutamida e praticamente ausente após secretina, já fora observada previamente por Deckert e cols.⁽⁹⁾ e Raptis e cols.⁽⁸⁾, sugerindo que a secretina agiria nas células beta através de fatores que dependem do grau de envolvimento da função exócrina do pâncreas.

Por outro lado, desde que a ingestão de glicose oral estimula a secreção de insulina em parte também através dos hormônios gastrointestinais⁽¹⁰⁾, a inferên-

cia é de que as células beta e o tecido acinar remanescentes retiveram alguma capacidade de responder aos hormônios liberados pelo trato gastrointestinal, ainda que na presença de destruição pancreática crônica.

RESUMO

A função endócrina do pâncreas foi estudada em 9 pacientes com pancreatite crônica alcoólica através das alterações dos níveis de glicose e insulina plasmática, após a administração oral e endovenosa de glicose e a infusão aguda de tolbutamida e de secretina. A liberação de insulina plasmática em resposta àqueles estímulos foram comparados com a de controles normais.

Os autores concluem que: 1) a lesão pancreática leva a uma deficiente resposta a todos os estímulos utilizados; 2) a forma leve de intolerância à glicose — sugerida pela glicemia basal normal — se acompanha de um déficit de liberação de insulina similar no GTTEV e no RTT, ao contrário do que acontece no diabetes mellitus idiopático com grau semelhante de intolerância à glicose^(7,8,11,13); 3) a ausência de resposta à secretina, quando comparada à resposta presente, ainda que deficitária à glicose e à tolbutamida, sugere uma lesão do pâncreas exócrino, pois acredita-se que a secretina⁽¹³⁾ age via secreção exócrina, estimulando as células beta das ilhotas de Langerhans.

SUMMARY

Insulin secretion in chronic alcoholic pancreatitis

The endocrine function of the pancreas was evaluated in 9 patients with chronic alcoholic pancreatitis through the measurement of plasma glucose and insulin levels after oral and intravenous glucose administration, tolbutamide and secretin I.V. infusions. For comparison 10 normal subjects were studied.

The results indicated that the pancreatic lesion induced: 1) A decreased insulin responsiveness to all stimuli; 2) the mild glucose intolerance, indicated by the normal fasting plasma glucose levels, was accompanied by a similar decrease in insulin release after I.V. glucose and tolbutamide injections dissimilar to that described in idiopathic diabetes mellitus with similar degree of oral glucose intolerance; 3) the lack of response to secretin when compared to the present but decreased responsiveness to glucose and tolbutamide, is suggestive of an exocrine pancreatic lesion since it is believed that secretin stimulates beta cells via exocrine secretion stimulation.

REFERÊNCIAS

1. Seltzer HS, Allen EW, Herron AL, Brenann NT: 1967. Insulin secretion in response to glycemic stimulus. Relation of delayed initial insulin release to carbohydrate intolerance in mild diabetes mellitus. *J Clin Invest* 46: 323-355.
2. Colwell JA, Lein A: 1967. Diminished insulin response to hyperglycemia in prediabetes and diabetes. *Diabetes* 16: 560-565.
3. Johansen K: 1972. Normal initial plasma insulin response in mild diabetes. *Metabolism* 21: 1.177-1. 180.
4. Reaven GM, Smen SW, Silvers A, Farquhar JW: 1971. Is there a delay in the plasma insulin response of patients with chemical diabetes mellitus. *Diabetes* 20: 416-423.
5. Hoffman WS: 1937. Rapid photoelectric method for the determination of glucose in blood and urine. *J Biol Chem* 120: 51.
6. Hales CN, Randle JP: 1963. Immunoassay of insulin with insulin-antibody precipitate. *Biochem J* 88: 137-146.
7. Vague P, Ramahandridona G., Gerolami A: 1974. Insulin response to glucose and tolbutamid in "Essential" versus "Pancreatic" mild glucose intolerance. *Diabetes* 23: 896-901.
8. Raptis S, Ran RM, Schroeden KE, Hartman W, Faulhaber JD, Coldi PH, Pfiffer EF: 1970. The role of the exocrine pancreas in the stimulation of insulin secretion by intestinal hormones. I. Effect of secretion and pancreozimin in insulin secretion in patients with exocrine pancreatic insufficiency. *Diabetologia* 6: 61.
9. Deckert T, Kølendorf K, Persson I, Worning H: 1972. Insulin secretion after tolbutamide action after secretion in patients with pancreatic diseases. *Acta Med Scand* 192: 465-470.
10. Dupre J, Curtis JD, Unger RH, Waddell RW, Beck JC: 1969. Effects of secretion, pancreozymin or gastrin on the response of the endocrine pancreas to administration of glucose or arginine in man. *J Clin Invest* 48: 745-747.
11. Kalk WJ, Vinik AI, Bank S, Keller P, Jackson WPV: 1974. Selective loss of beta cell response to glucose in chronic pancreatitis. *Horm Metab Res* 6: 95-98.
12. Joffe BI, Bank S, Jackson WPU, Vinik AI, Keller, P: 1969. Effect of intravenous tolbutamide on serum insulin level in pancreatic diabetes. *Diabetes* 18: 499-501.
13. Botha JL, Vinik AI, Blake KCH, Jackson WDU: 1976. Kinetics of insulin secretion in chronic pancreatitis and mild maturity onset Diabetes (Evidence of "Gut hormone" actions beyond glucoreceptor and cyclic adenosine monophosphate mediated insulin release). *Europ J Clin Invest* 6: 365-372.