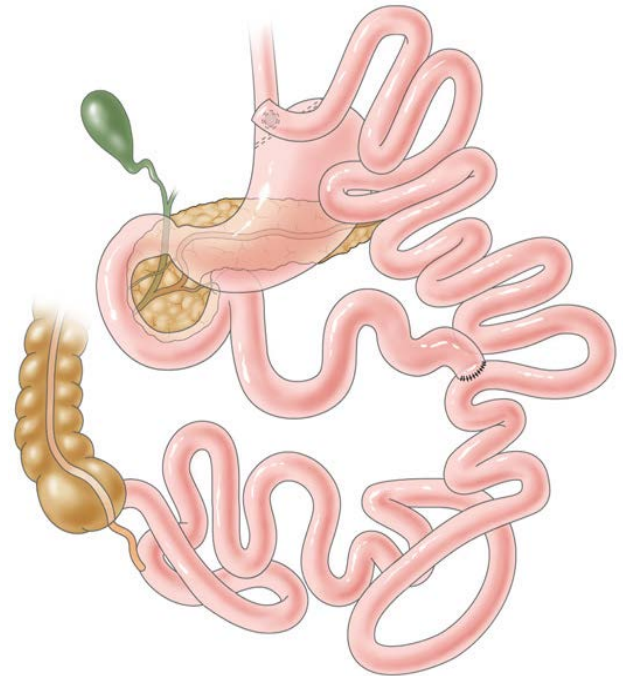


Legínia Miranda, 54 anos, funcionária pública de Brasília, relata cansaço permanente, depressão profunda e visão embaçada. Há sete anos foi diagnosticada com o quadro de diabetes mellitus tipo 2. Faz uso de medicamentos antidiabéticos, injeções de insulina e dieta austera. Mesmo assim, informa que sua glicemia permanece alta. Foi encaminhada ao Hospital de Especialidades, em Goiânia, para a realização de cirurgia bariátrica de redução gástrica acompanhada de aproximação do jejuno-íleo ao estômago ("Y-em-Roux"). O quadro abaixo apresenta os resultados laboratoriais da paciente 6 meses após o procedimento cirúrgico, sem uso de medicamentos.

Resultados laboratoriais:

	Pré-cirúrgico	Pós-cirúrgico (6 meses)
Peso	142 Kg	110 kg
Glicemia	310 mg/dl	70 mg/dl

1-Na cirurgia bariátrica do tipo "Y-en-Roux", 30 a 75 cm do segmento do intestino a partir do Ligamento de Treitz é seccionado e deslocado para a porção superior do estômago, de tal forma que grande parte do bolo alimentar não atravessa mais o estômago, o duodeno e uma parte do jejuno (veja figura abaixo). Com base nessa informação, como você explica a melhora do quadro de diabetes ?





UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

Curso de Medicina - 2019

INCRETINAS

Prof. Dr. Luiz Carlos Carvalho Navegantes

**Departamento de Fisiologia
FMRP-USP**

HISTÓRIA



Von Mering J.



Minkowski O.

Centralblatt
für
KLINISCHE MEDICIN

herausgegeben von
Binz, Gerhardt, Leube, Leyden, Liebermeister, Nannyn, Nothnagel,
Bonn, Berlin, Würzburg, Brauns., Tübingen, Straßburg (E.), Wien.

redigirt von
A. Fraenkel,
Berlin.

Zehnter Jahrgang.

Wöchentlich eine Nummer. Preis des Jahrgangs 24 Mark, bei halbjähriger Pre-
numeration. Zu beziehen durch alle Buchhandlungen und Postanstalten.

No. 23. **Sonnabend, den 8. Juni.** **1889.**

[Aus dem Laboratorium der med. Klinik zu Straßburg.]

Diabetes mellitus nach Pankreasexstirpation.

Von

J. v. Mering und O. Minkowski.

Nach Exstirpation des Pankreas tritt bei Hunden Diabetes mellitus auf. Derselbe beginnt einige Zeit nach der Operation und dauert wochenlang ohne Unterbrechung bis zum Tode der Thiere.

Außer dem Zuckergehalt im Harn beobachtet man Polyurie,

HISTÓRIA

ON THE TREATMENT OF DIABETES MELLITUS BY
ACID EXTRACT OF DUODENAL MUCOUS MEMBRANE

By BENJAMIN MOORE, M.A., D.Sc., *Johnston Professor of Bio-
Chemistry, University of Liverpool*; EDWARD S. EDIE, M.A., B.Sc.,
(Edin.), *Carnegie Research Scholar*; and JOHN HILL ABRAM, M.D.,
(Lond.), M.R.C.P., *Honorary Physician, Royal Infirmary, Liverpool*.

(Received January 2nd, 1906)

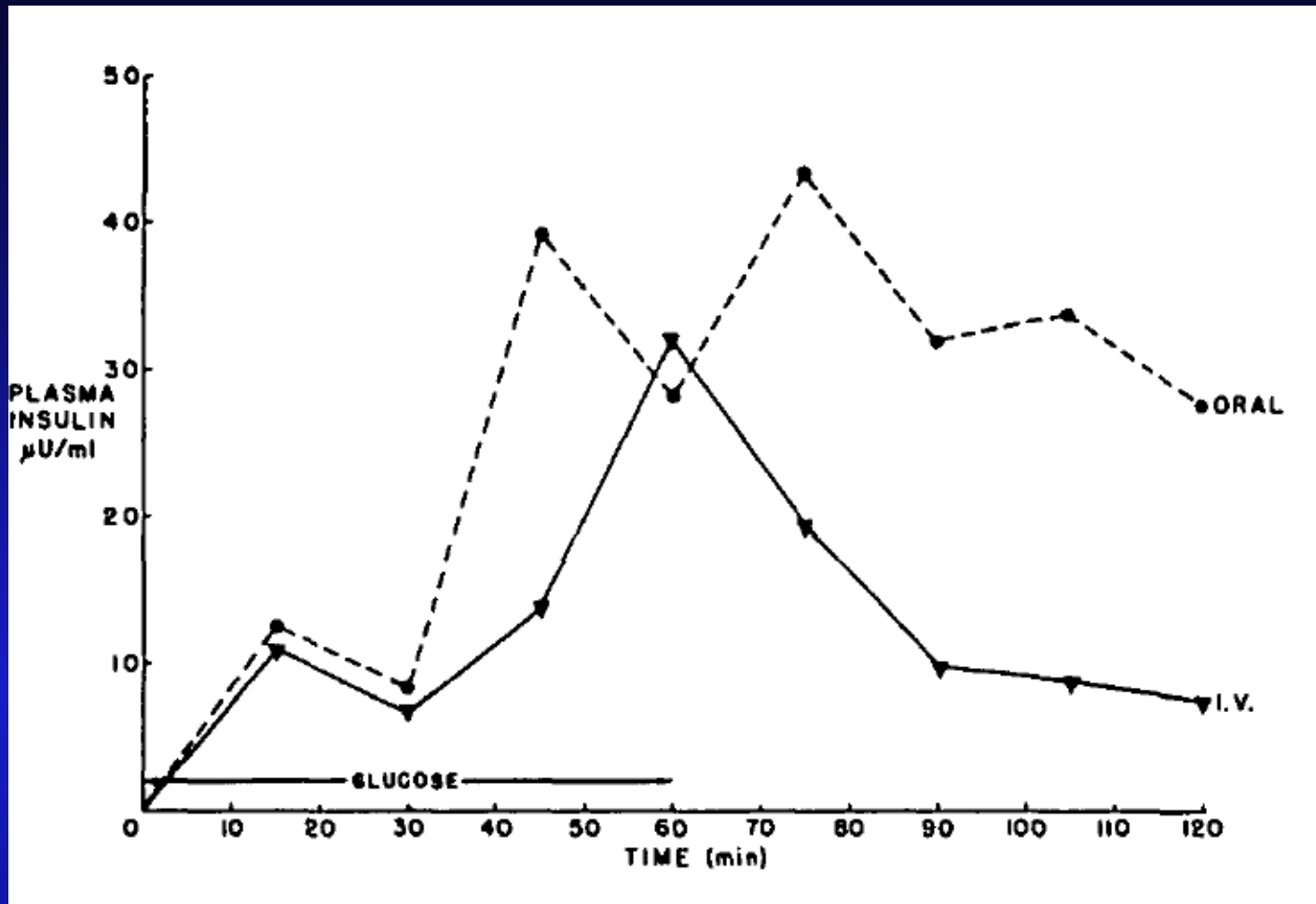
Biochem J. 1906; 1(1): 28-38.

INCRETINAS

“intestine, secretion, insulin”

Zunz E, La Barre J. *Arch Int Physiol Biochim* 31: 20-44, 1929.

Efeito Incretina



Efeito Incretina

Definição

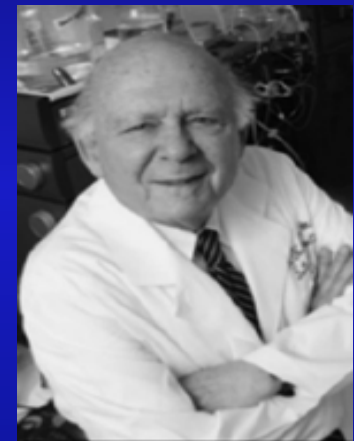
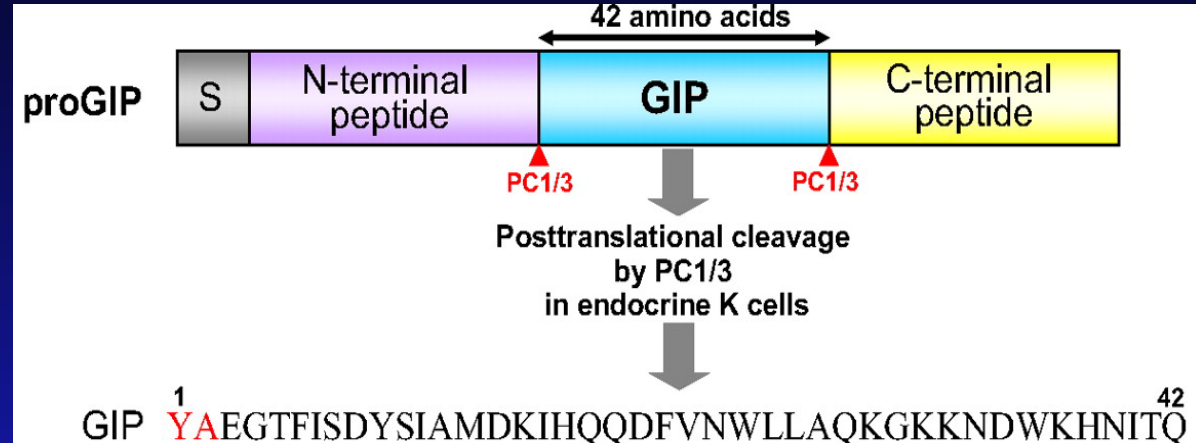
É O MAIOR AUMENTO DA SECREÇÃO DE INSULINA EM RESPOSTA À INGESTÃO ORAL DE GLICOSE QUANDO COMPARADA À INJEÇÃO ENDOVENOSA DESTA NUTRIENTE

O isolamento do GIP (Polipeptídeo Insulinotrópico dependente de Glicose)



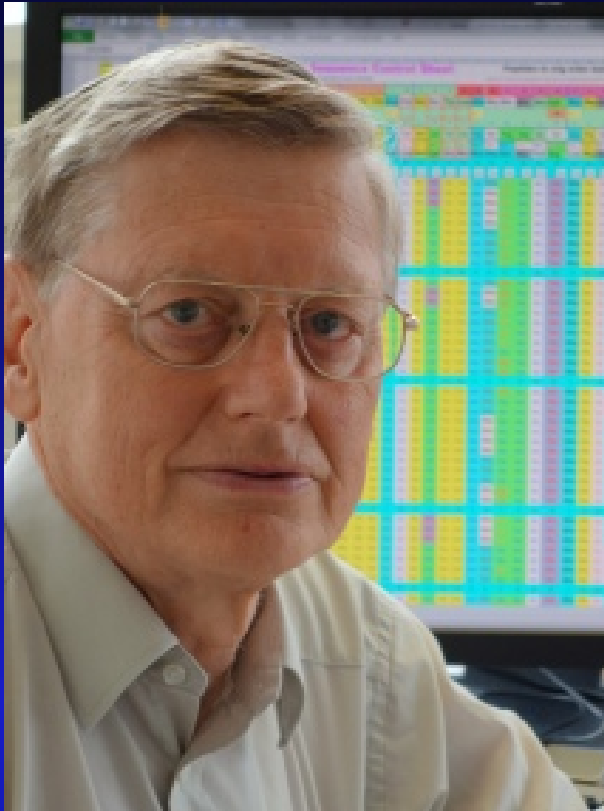
John Dupré

Dupré et al. J Clin Endocrinol Metab. 1973.

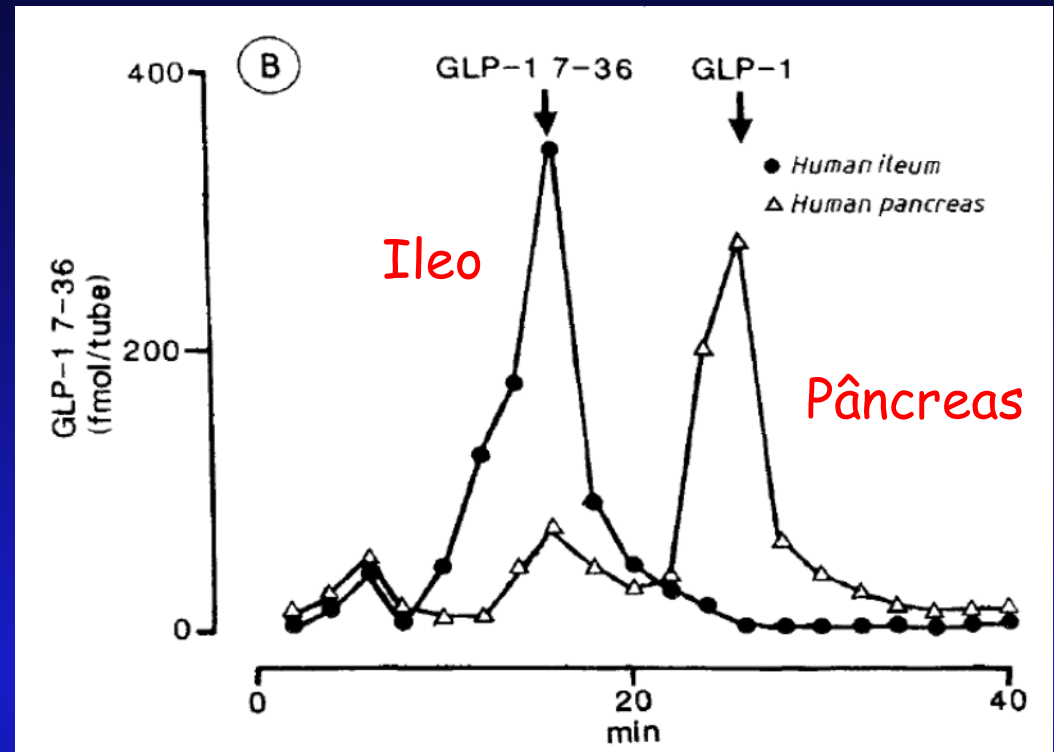


Roger Unger
(born 1924)

A identificação do GLP-1 (7-36 aa)

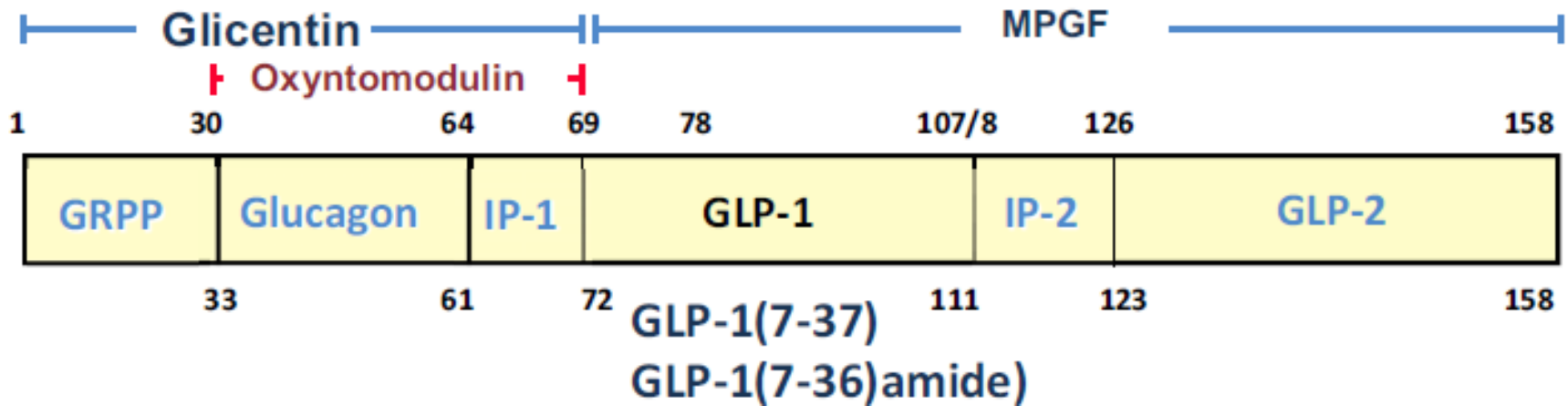


Steve Bloom

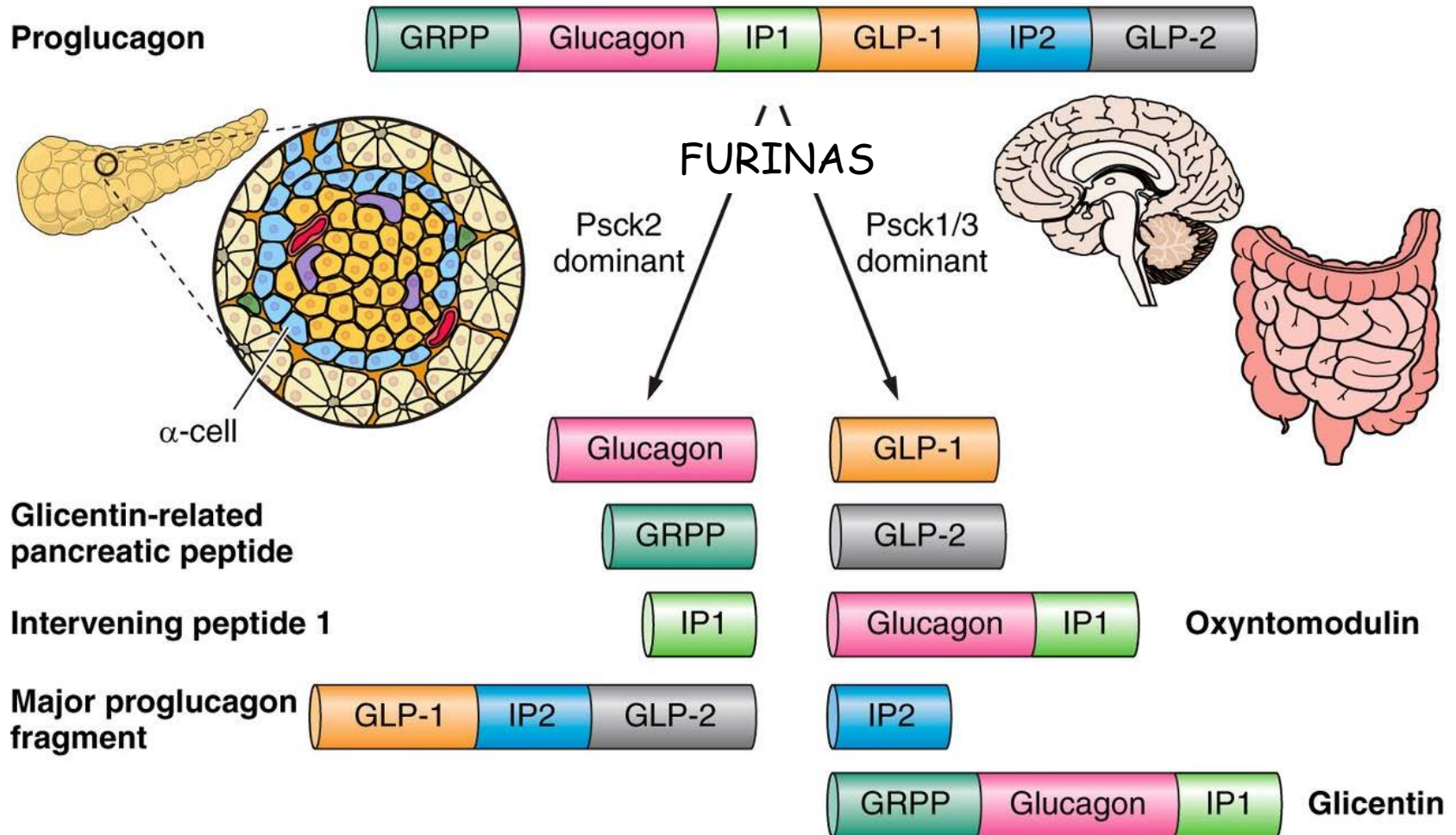


Kreyman et al. Lancet. 2: 1300, 1987

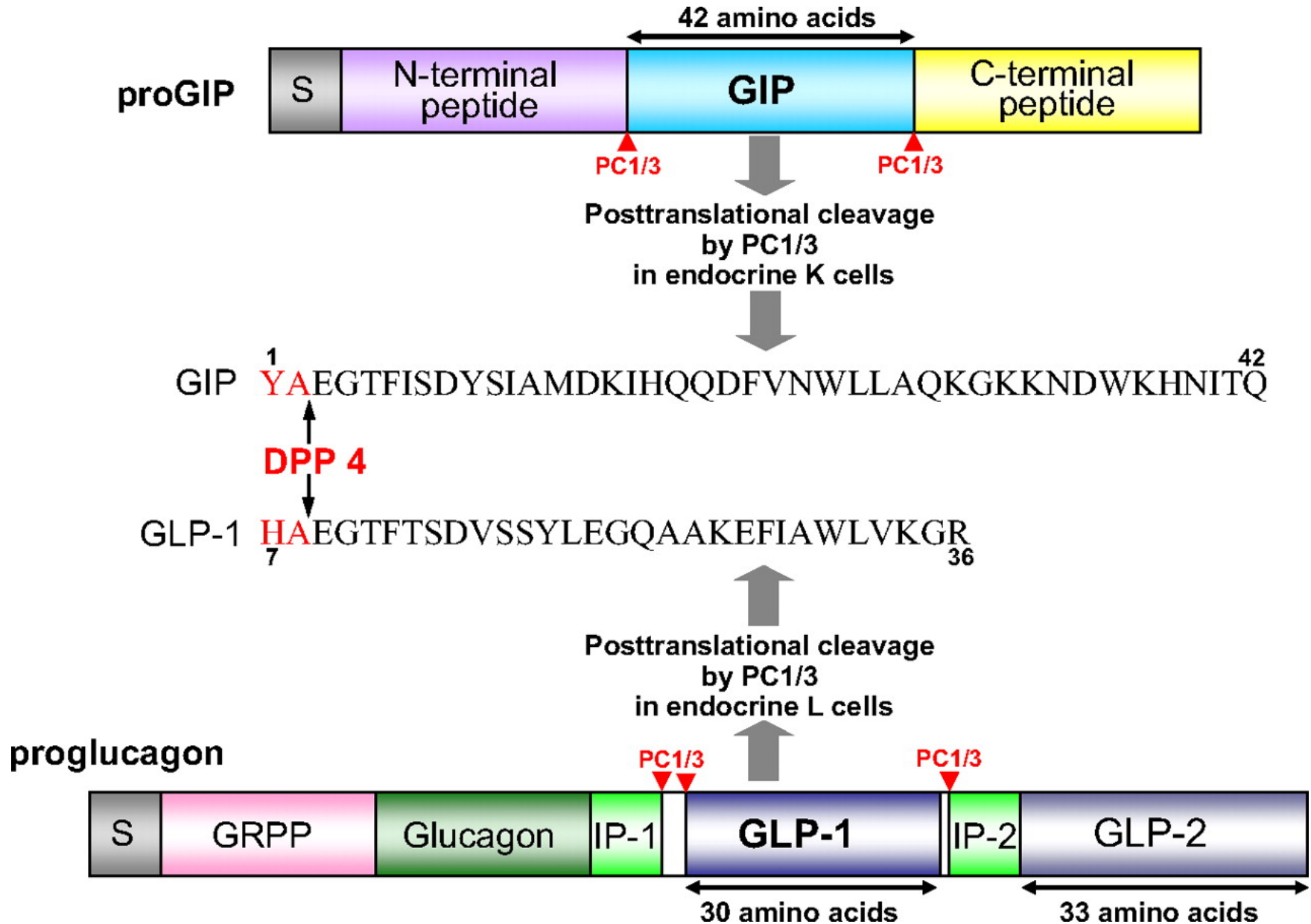
Estrutura do Proglucagon e seus principais produtos de clivagem



Processamento pós-traducional do GLP-1



As incretinas (1/2 vida: 1-2 min)



A descoberta do exenatide



Monstro-de-Gila

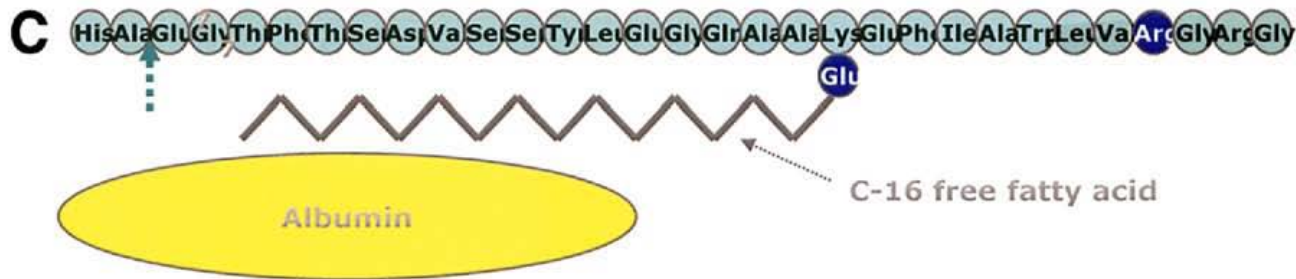
A GLP-1 (amidated form)



B Exenatide



Liraglutide





cAMP

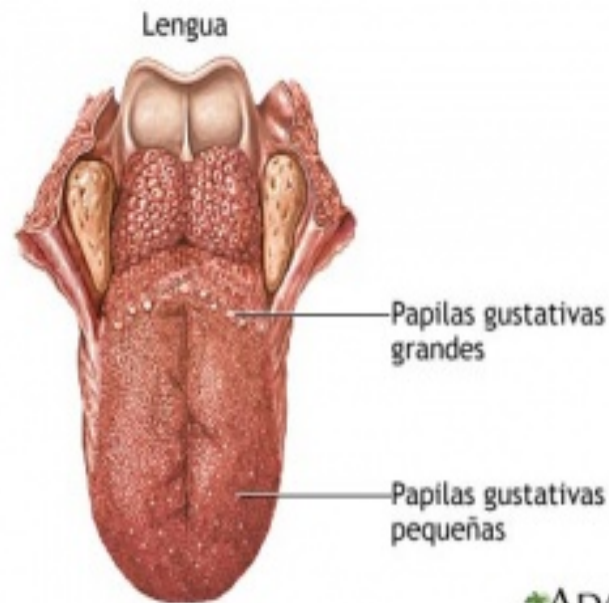
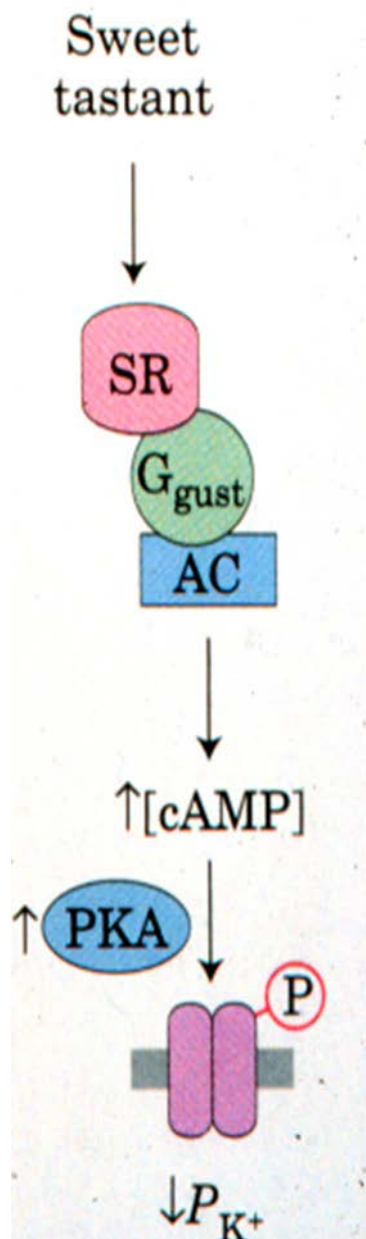
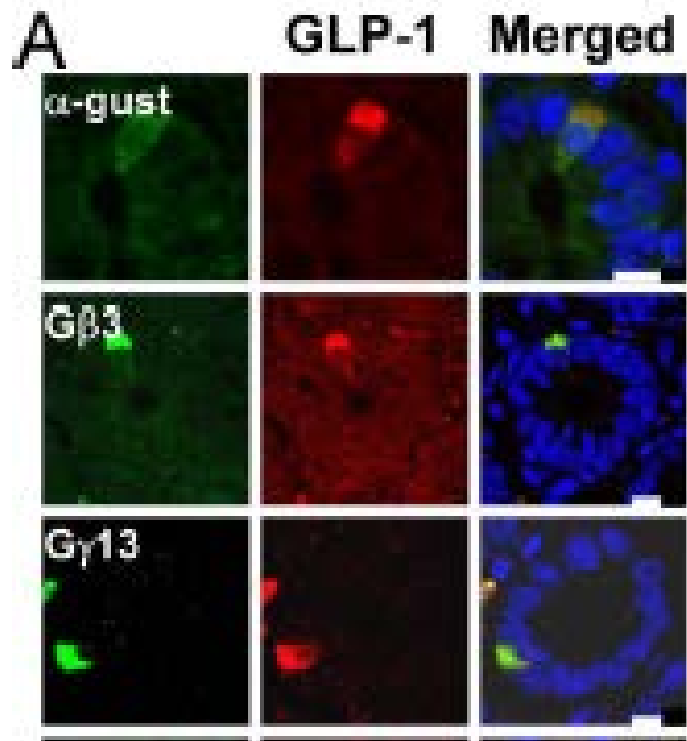


PKA

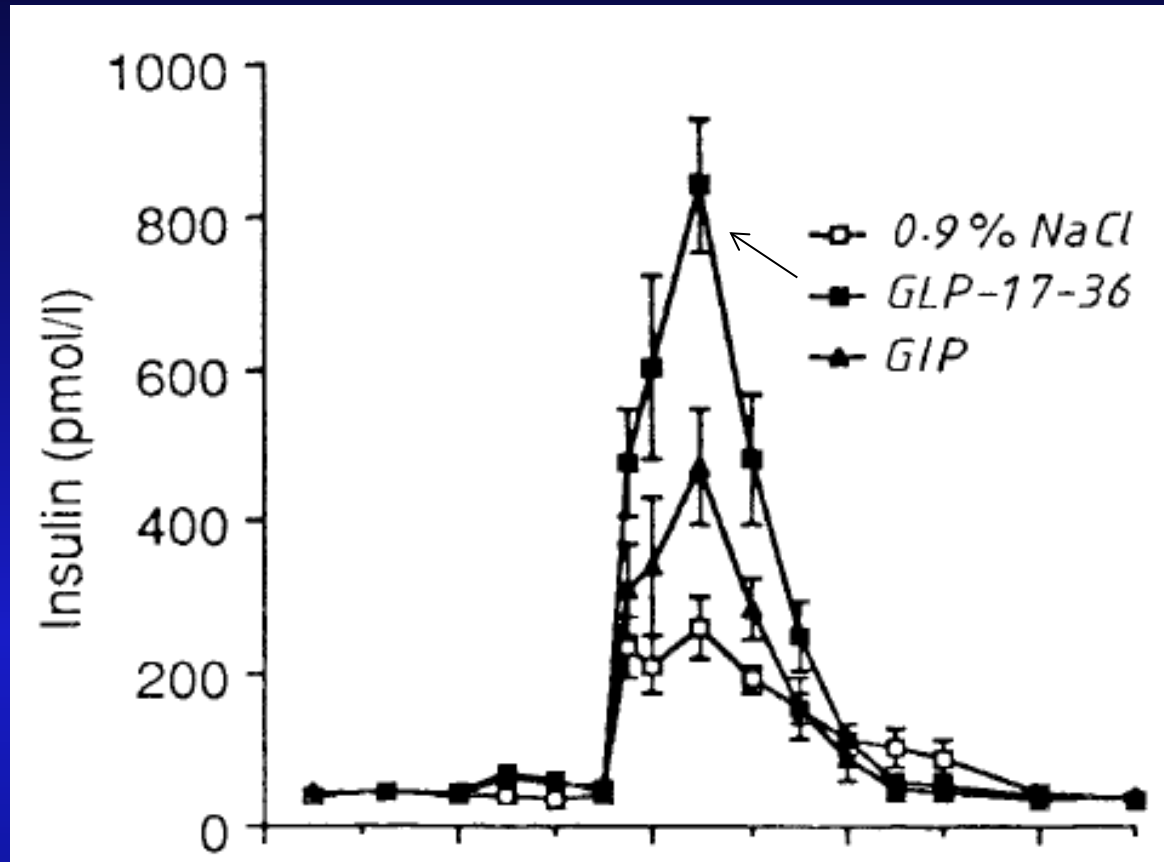
Epac

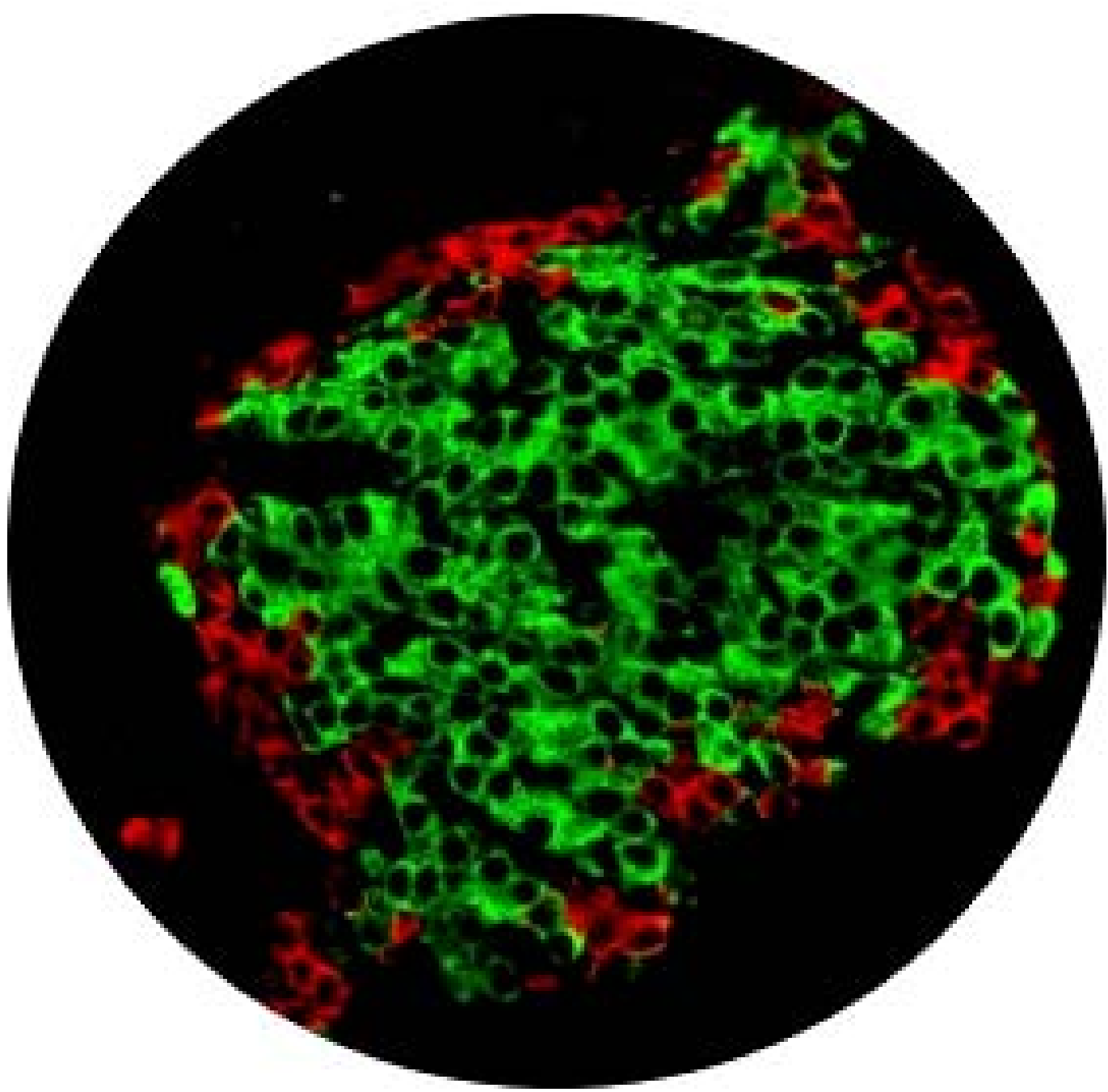
Epac: exchange factor directly activated by cAMP 1

Como a glicose estimula o GLP-1 ?

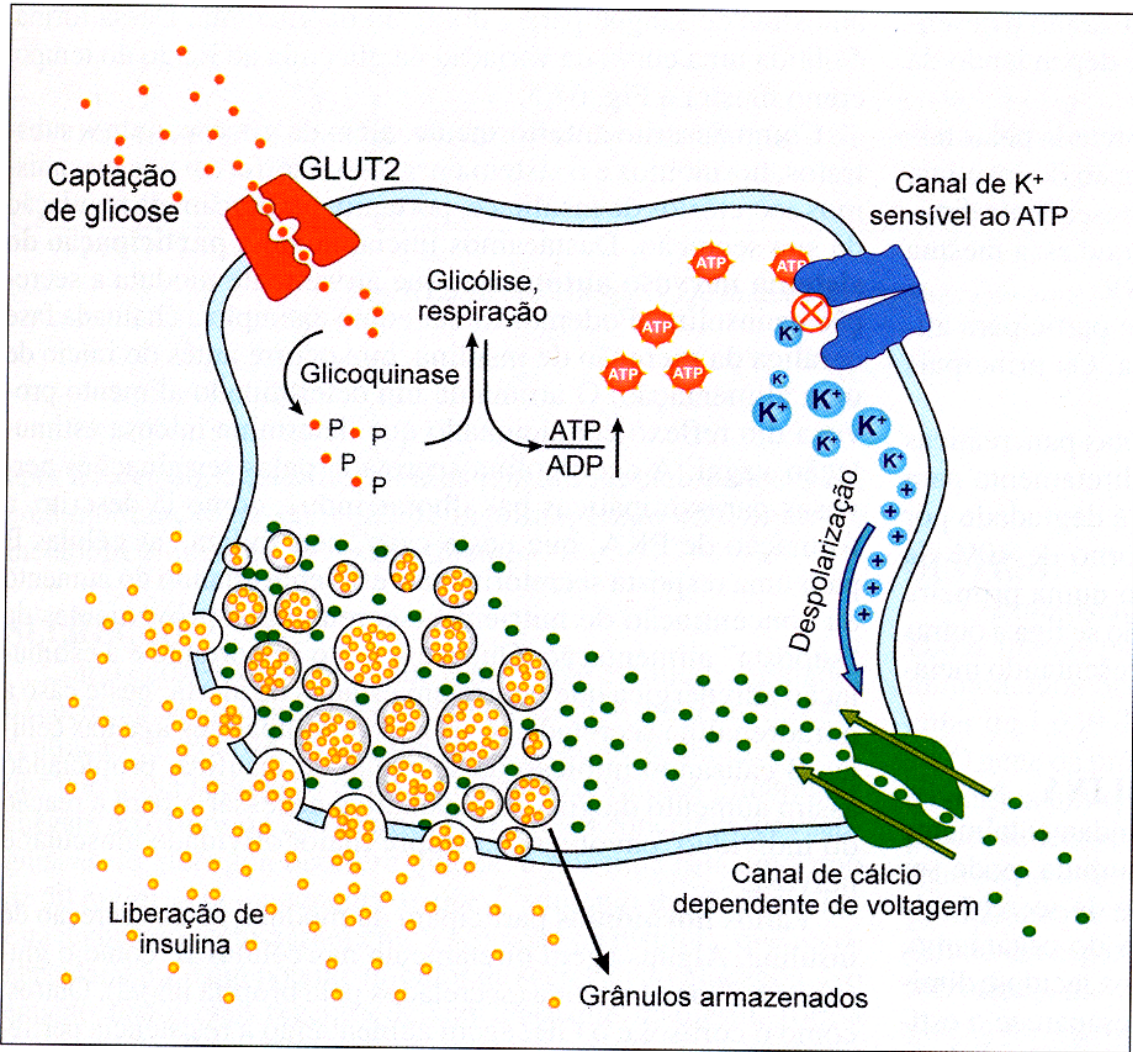


Secreção de insulina em resposta ao GIP e GLP-1 (7-36)

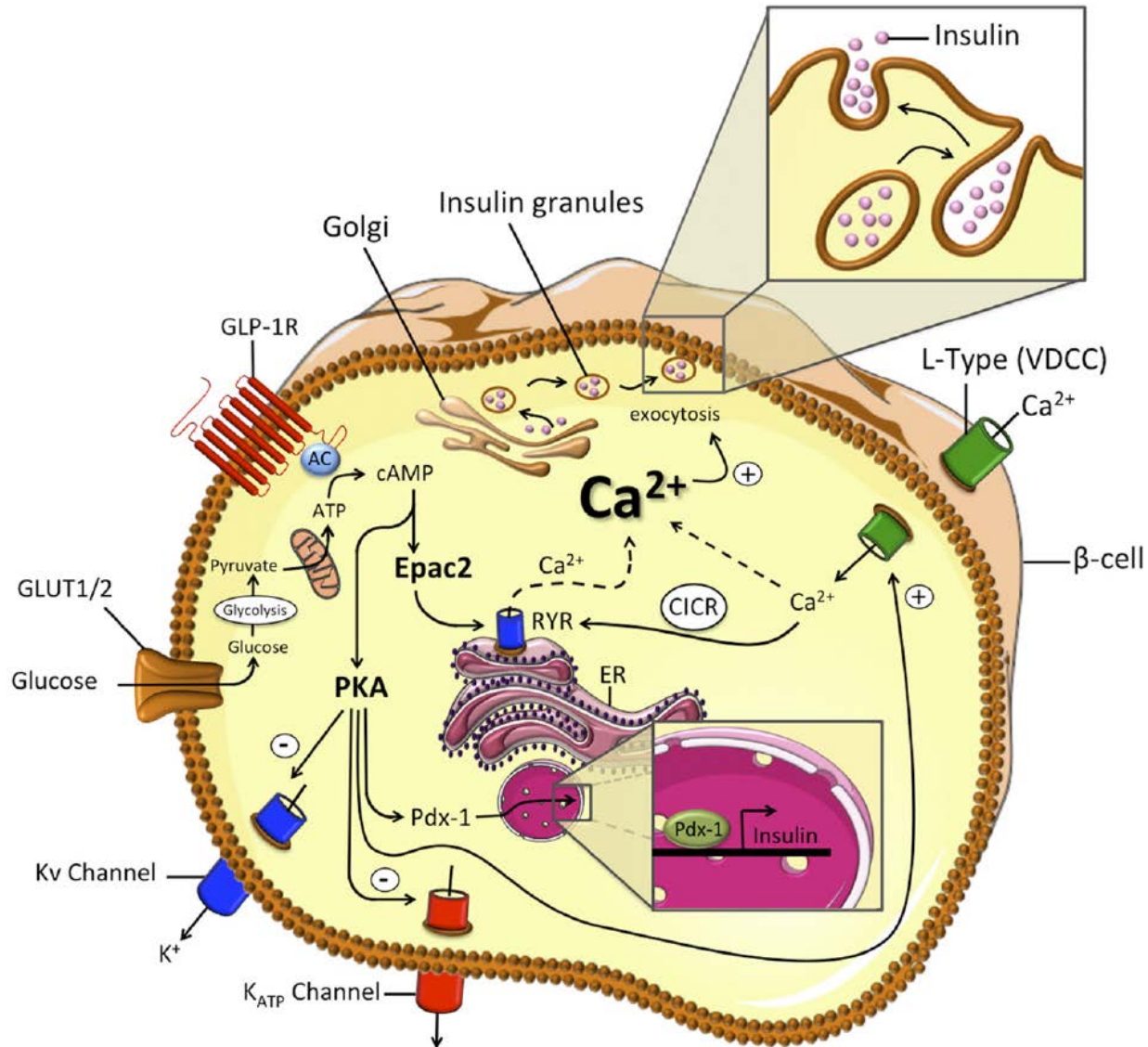




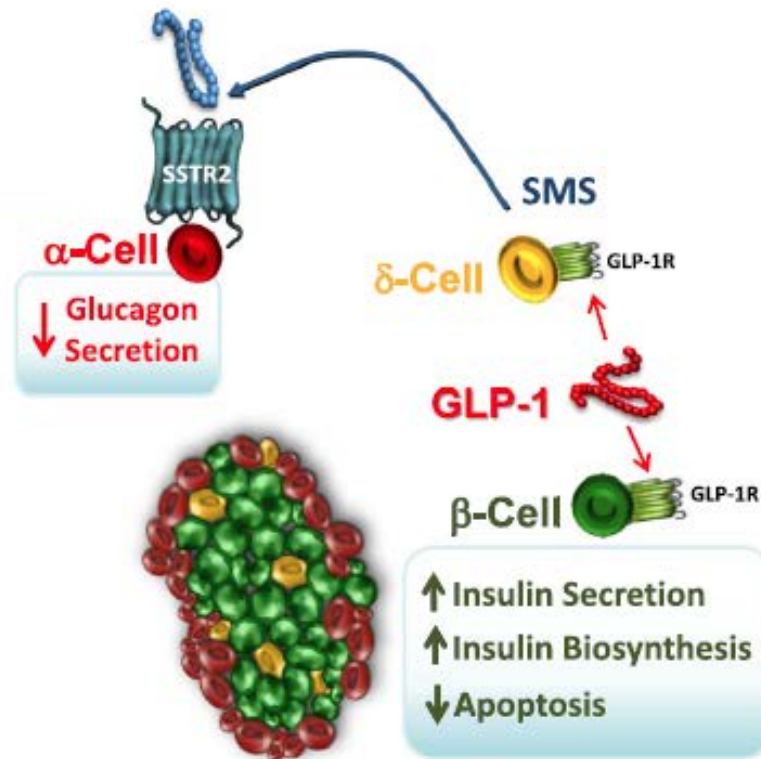
MECANISMOS DA SECREÇÃO DE INSULINA PELA GLICOSE



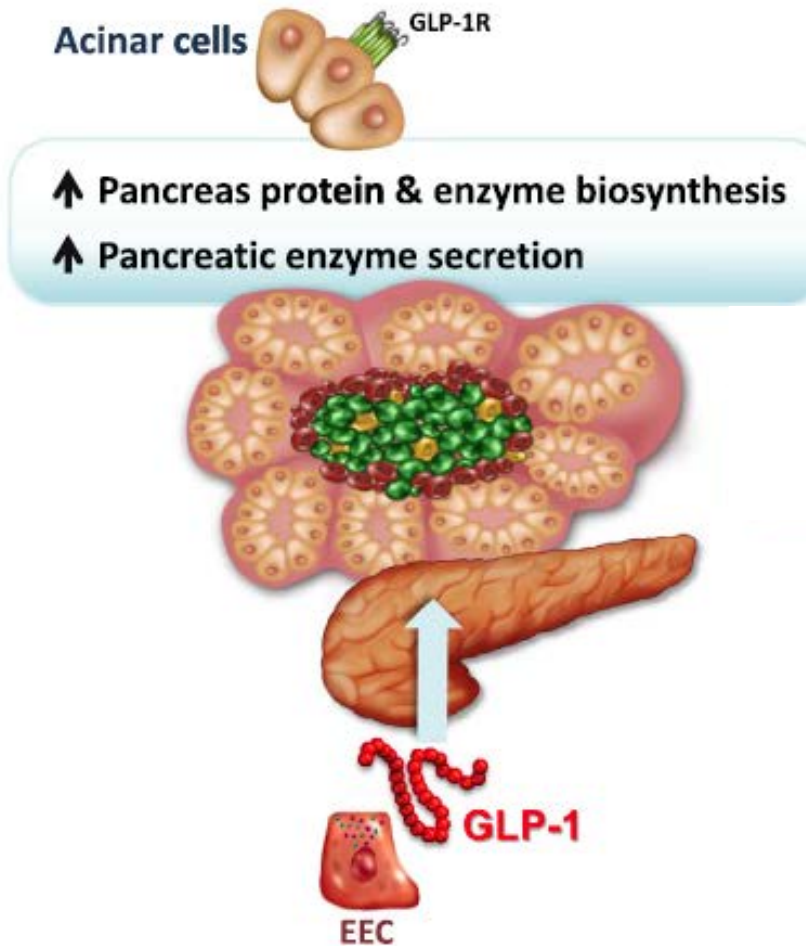
Mecanismos envolvidos na secreção de insulina induzida pelo GLP-1



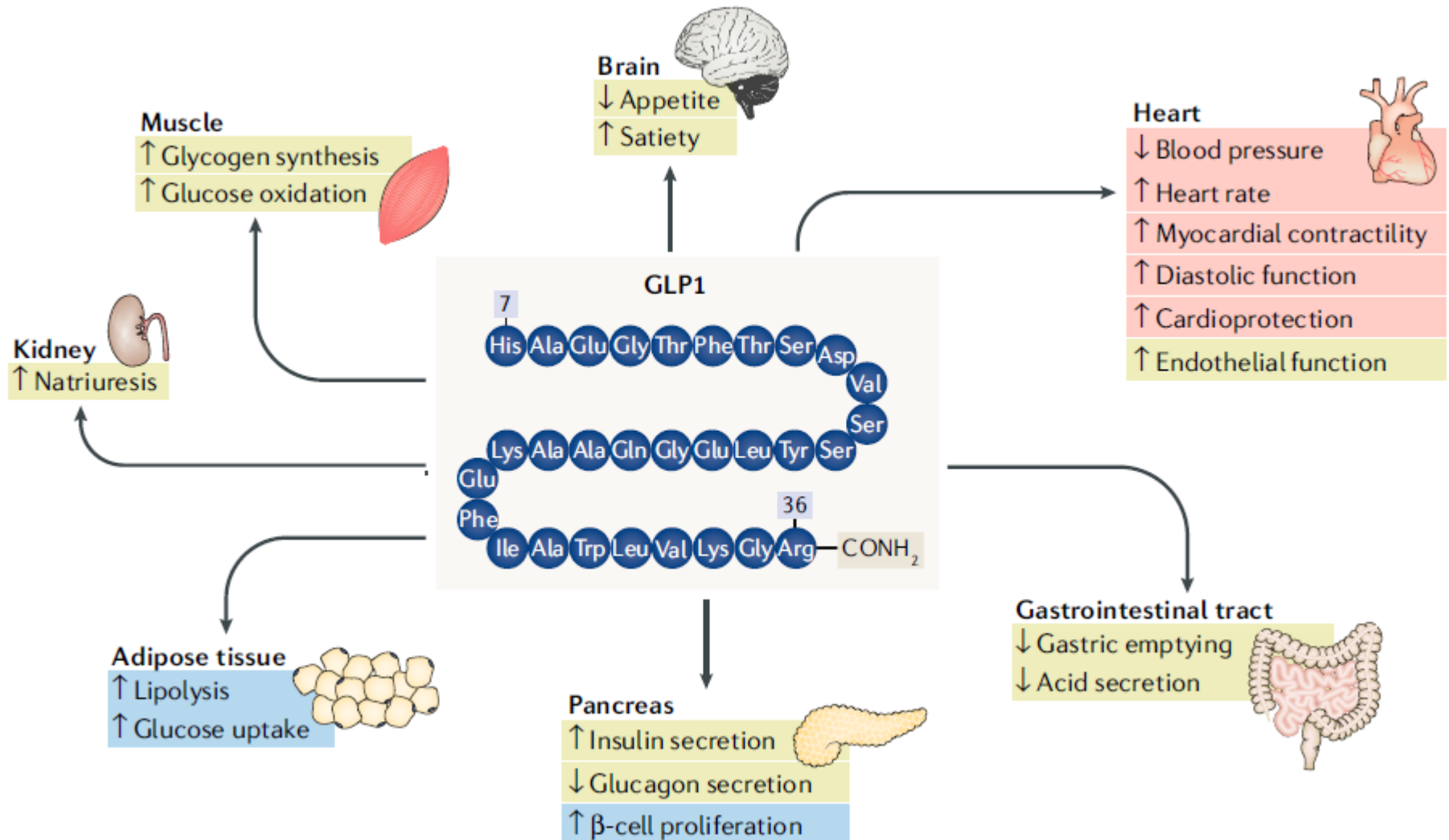
Ações pancreáticas do GLP-1



Ações pancreáticas do GLP-1



Outros efeitos fisiológicos do GLP-1



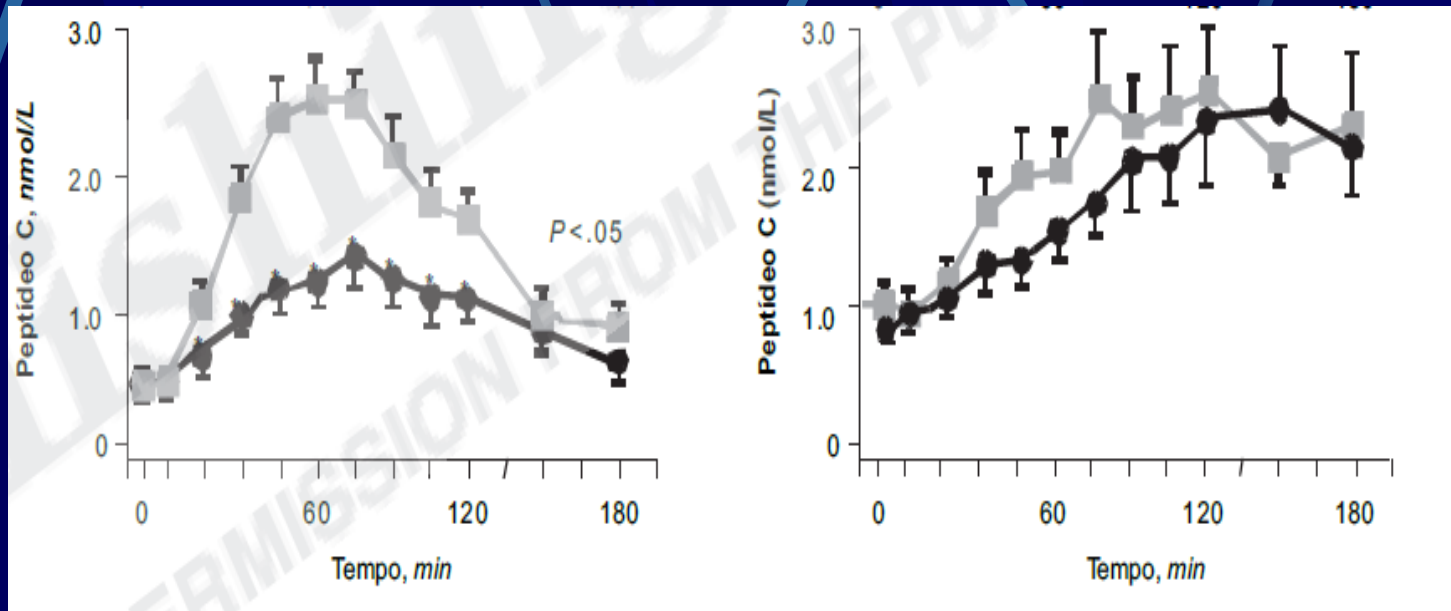
Mecanismos da saciedade induzida pelo GLP-1

- Ação indireta via aferentes vagais até o NTS
- Ação indireta via inibição do esvaziamento gástrico
- Ação direta na área postrema ou órgão subfornicial
- Ação nauseante

O efeito incretina é deteriorado no diabetes tipo 2

Normais

Diabéticos

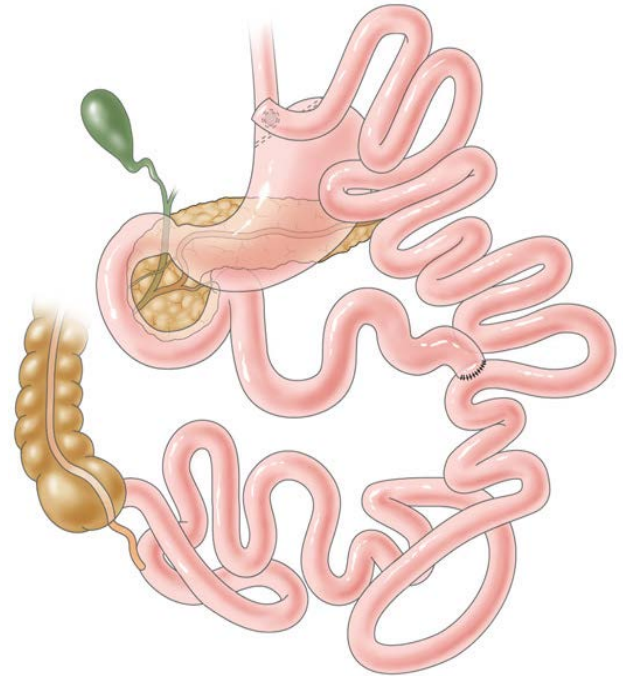


Legínia Miranda, 54 anos, funcionária pública de Brasília, relata cansaço permanente, depressão profunda e visão embaçada. Há sete anos foi diagnosticada com o quadro de diabetes mellitus tipo 2. Faz uso de medicamentos antidiabéticos, injeções de insulina e dieta austera. Mesmo assim, informa que sua glicemia permanece alta. Foi encaminhada ao Hospital de Especialidades, em Goiânia, para a realização de cirurgia bariátrica de redução gástrica acompanhada de aproximação do jejuno-íleo ao estômago ("Y-em-Roux"). O quadro abaixo apresenta os resultados laboratoriais da paciente 6 meses após o procedimento cirúrgico, sem uso de medicamentos.

Resultados laboratoriais:

	Pré-cirúrgico	Pós-cirúrgico (6 meses)
Peso	142 Kg	110 kg
Glicemia	310 mg/dl	70 mg/dl

1-Na cirurgia bariátrica do tipo "Y-en-Roux", 30 a 75 cm do segmento do intestino a partir do Ligamento de Treitz é seccionado e deslocado para a porção superior do estômago, de tal forma que grande parte do bolo alimentar não atravessa mais o estômago, o duodeno e uma parte do jejuno (veja figura abaixo). Com base nessa informação, como você explica a melhora do quadro de diabetes ?



Considerando que as incretinas somente exercem seus efeitos insulinoatrópicos na presença de glicose (>4 mM), qual a principal vantagem dos agonistas dos receptores de GLP-1 em relação a outras drogas anti-diabéticas.