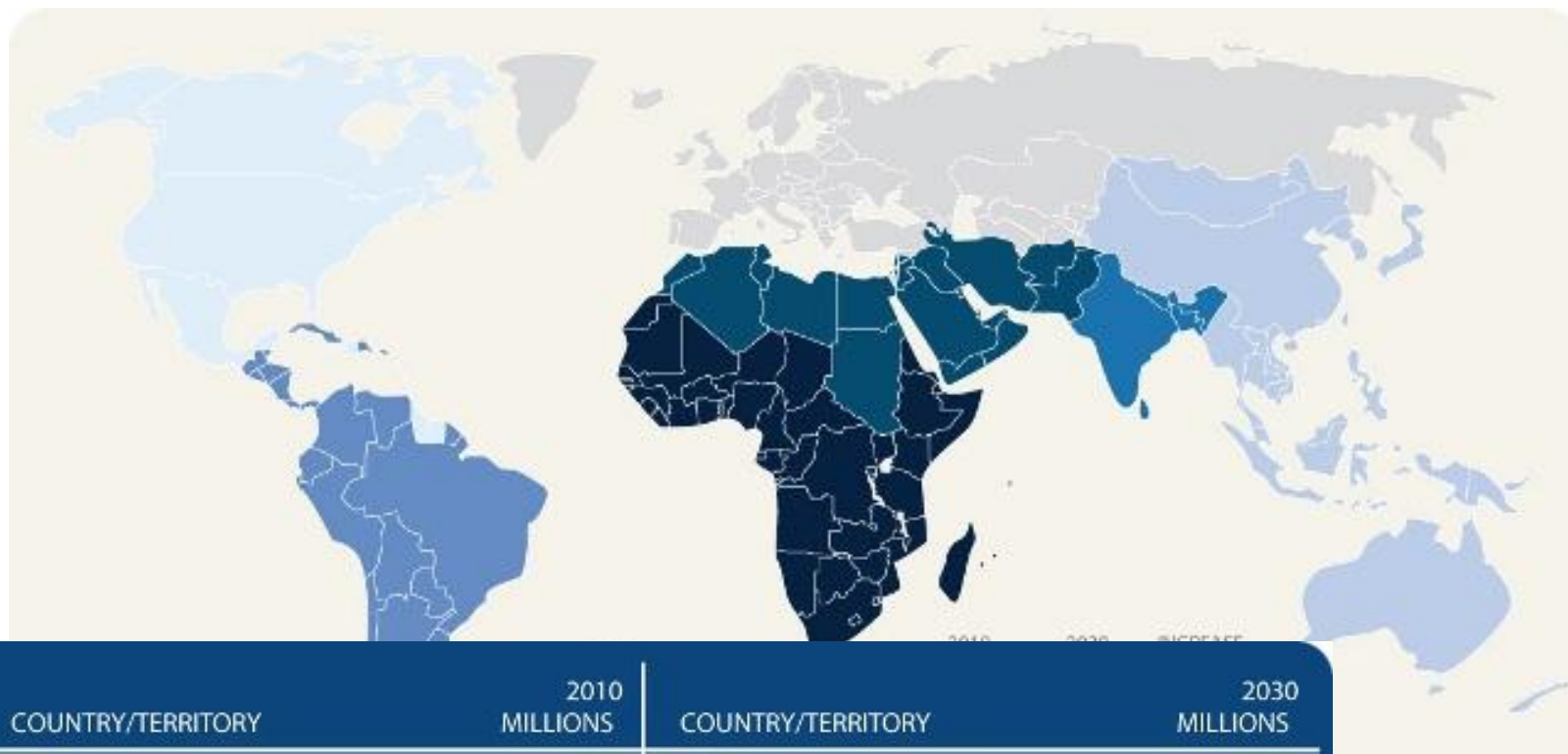


Первый МГМУ им. И.М. Сеченова
Кафедра Эндокринологии
Врач-интерн
Клинической лабораторной
диагностики
Бавыкина Лариса Геннадьевна

ИНКРЕТИНЫ



Актуальность проблемы Сахарного Диабета



COUNTRY/TERRITORY	2010 MILLIONS	COUNTRY/TERRITORY	2030 MILLIONS
1 India	50.8	1 India	87.0
2 China	43.2	2 China	62.6
3 United States of America	26.8	3 United States of America	36.0
4 Russian Federation	9.6	4 Pakistan	13.8
5 Brazil	7.6	5 Brazil	12.7
6 Germany	7.5	6 Indonesia	12.0
7 Pakistan	7.1	7 Mexico	11.9
8 Japan	7.1	8 Bangladesh	10.4
9 Indonesia	7.0	9 Russian Federation	10.3
10 Mexico	6.8	10 Egypt	8.6



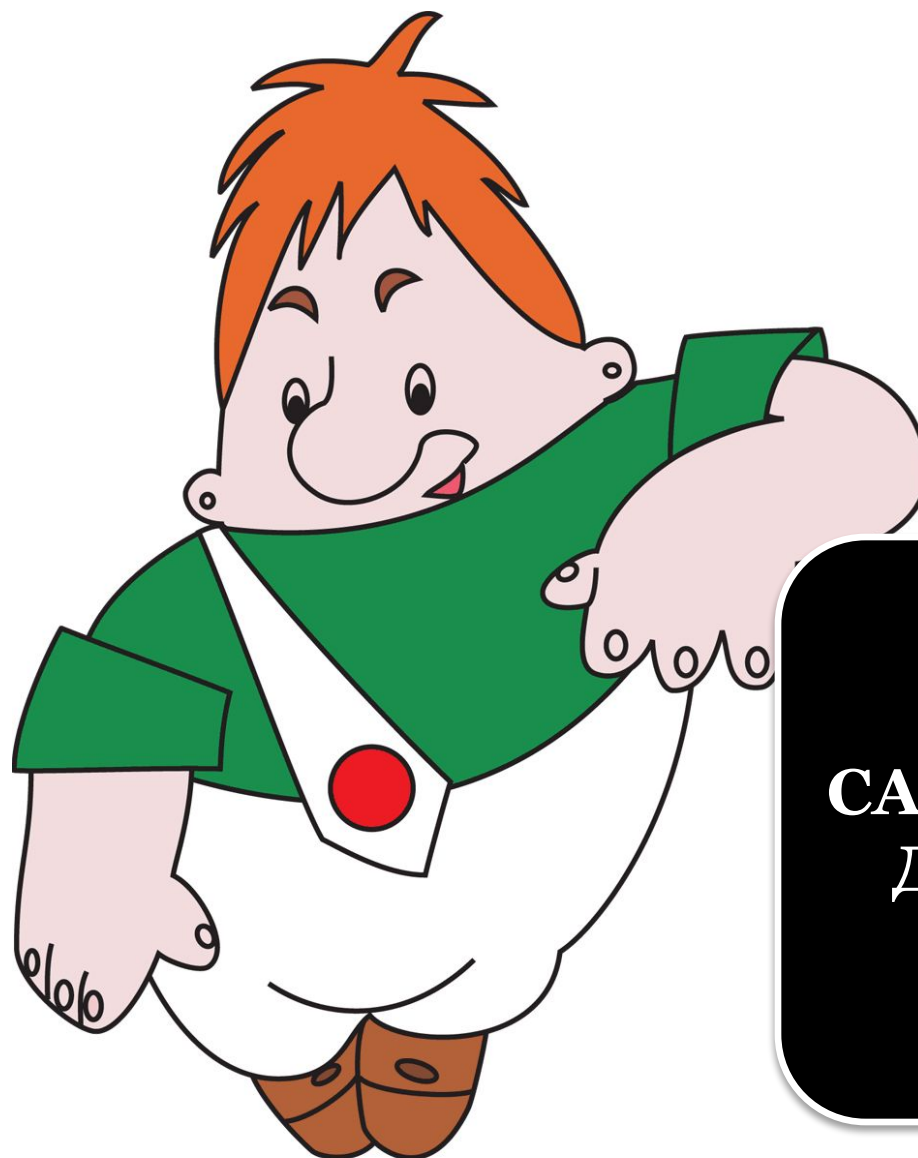
САХАРНЫЙ ДИАБЕТ

- Группа метаболических заболеваний, характеризующихся **гипергликемией**, которая является результатом **дефектов секреции инсулина, действия инсулина** или обоих этих факторов (ADA, 2012).

**ВЫСОКОЕ
АД**

ОЖИРЕНИЕ

**ГИПЕР-
ГЛИКЕМИЯ**



**САХАРНЫЙ
ДИАБЕТ**

ПАЦИЕНТЫ И СД 2 ТИПА

«Я много, много выписывал ... и много извергал страстных слов. Некоторых мне удавалось вернуть... Нескольким удалось, хоть большей частью и не полностью, провести хотя бы первые курсы вприскиваний. Но большая часть утекала у меня из рук, как песок в песочных часах, и я не мог разыскать их в снежной мгле. Ах, я убедился в том, что здесь сифилис тем и был страшен, что не был страшен...»

Михаил Булгаков.

«Записки юного врача».



ОЖИРЕНИЕ

Истощение
 β -клеток
 $\downarrow$ Инсулина

ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ

Снижение транспорта глюкозы и
активация GLUT4

$\uparrow$ Липолиз
 $\uparrow$ СЖК
 $\uparrow$ ТГ

$\uparrow$ Протеолиз

$\uparrow$ ЛПОНП
 $\uparrow$ Гликогенолиз
 $\uparrow$ Глюконеогенез

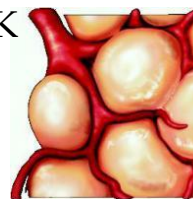
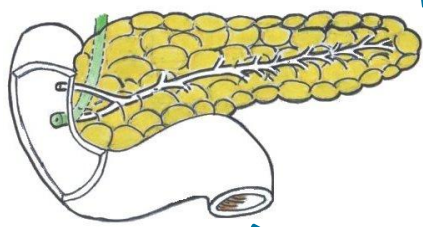
ГИПЕРГЛИКЕМИЯ

ДИСЛИПИДЕМИЯ

АГ

АТЕРОСКЛЕРОЗ

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ



ГЛЮКОЗОТОКСИЧНОСТЬ

ЛИПОТОКСИЧНОСТЬ

Гипертрофия
 α -клеток
 $\uparrow$ Глюкагона

**Дисфункция
β-клеток
(приобретенная
и врожденная)**



ГИПЕРГЛИКЕМИЯ
ДИСЛИПИДЕМИЯ

**Инсулино-
резистентность**

**Сахарный
Диабет**

Сахарный диабет 2 типа

- результат прогрессирующих дефектов секреции инсулина на фоне резистентности к инсулину (ADA, январь 2012)
- характеризуется нарушением гомеостаза глюкозы из-за дефектов секреции инсулина, резистентности к инсулину и **инкретинового ответа**.*

*A Potent Class of GPR40 Full Agonists Engages the Enteroinsular Axis to Promote Glucose Control in Rodents

Jian Luo, Gayathri Swaminath, Sean P. Brown, Jane Zhang, Qi Guo, Michael Chen, Kathy Nguyen, Thanhvien Tran, Lynn Miao, Paul J. Dransfield, Marc Vimolratana, Jonathan B. Houze, Simon Wong, Maria Toteva, Bei Shan, Frank Li, Run Zhuang, Daniel C.-H. Lin

PLoS One. 2012; 7(10): e46300. Published online 2012 October 9.

1902 год

Начало «Золотого века» эндокринологии.

«ГОРМОН - побуждающий к действию».

Старлинг Э.Г. и Бейлисс У.М.

BAYLISS AND STARLING'S LAW OF THE INTESTINE
OR
THE MYENTERIC REFLEX

WALTER C. ALVAREZ

From the George Williams Hooper Foundation for Medical Research, and the Department of Medicine, University of California Medical School, San Francisco

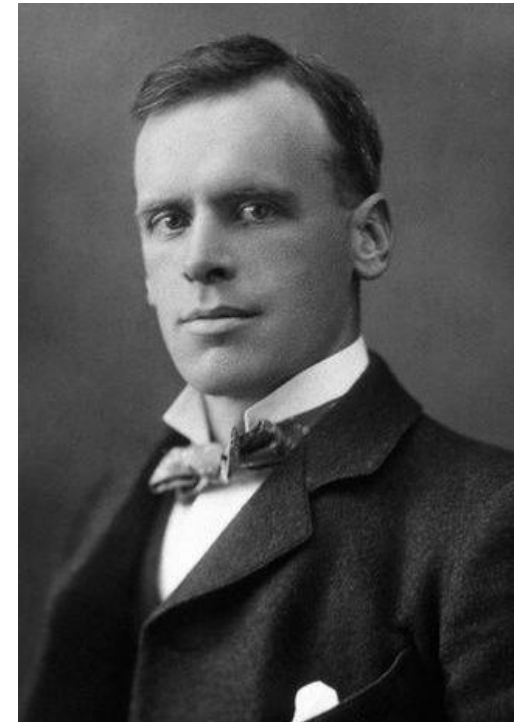
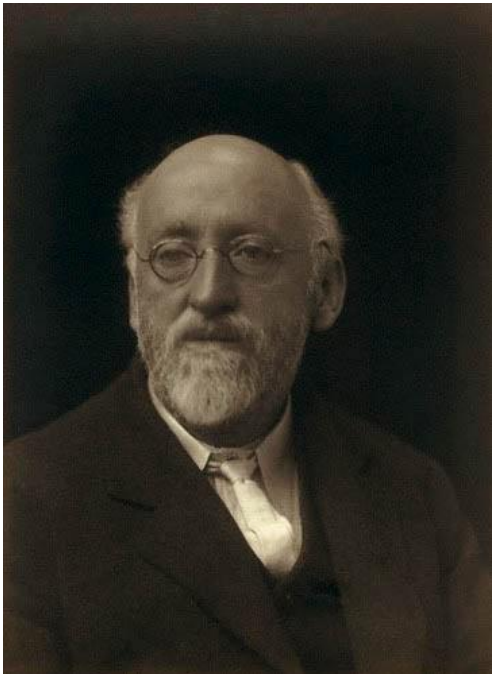
Received for publication March 29, 1924

In 1899 Bayliss and Starling published the first of a series of three classical and epoch making articles on the movements and innervation of the bowel (1), (2), (3). On page 110 of the first article we find the statement since quoted in every textbook, that "Excitation at any point of the gut excites contraction above, inhibition below. This is the law of the intestine." Cannon later proposed the term "myenteric reflex" for the phenomenon and showed that it could at times be elicited also in the stomach (4).

With this backing from three of the leading physiologists in the world, it is not surprising that this law or reflex almost immediately became one of the foundation stones of physiology about which there has never been any question or argument. Now, I must emphasize that my present purpose is not to deny that at times such a phenomenon can be observed, or to question the accuracy of the work of those who have gone before. I wish only to report some of the results of many years of work in this field: work which shows that the subject is not the closed chapter that all our textbook writers would lead us to believe. If they would only take the time to reread the articles written by the few men who originally studied this reflex, they would find there the frank admission that the phenomenon cannot always be demonstrated; that the animals have to be purged and the bowel denervated; that the reaction when obtained is often atypical or reversed; and that when present it is inadequate to explain many phases of persistalsis.

The main object of this paper, therefore, is to reopen the subject for further study and discussion. The question asked by Cannon in 1912 as to the causes which determine the appearance or non-appearance of the reflex when material is present in the intestine remains unanswered, and we do wrong in ignoring it so entirely.

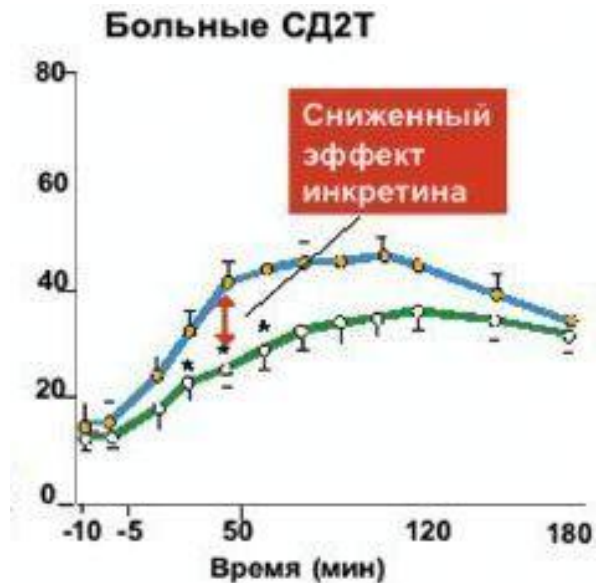
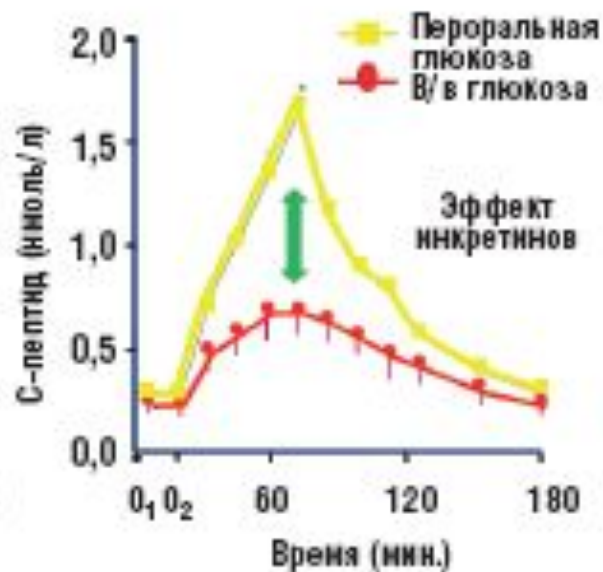
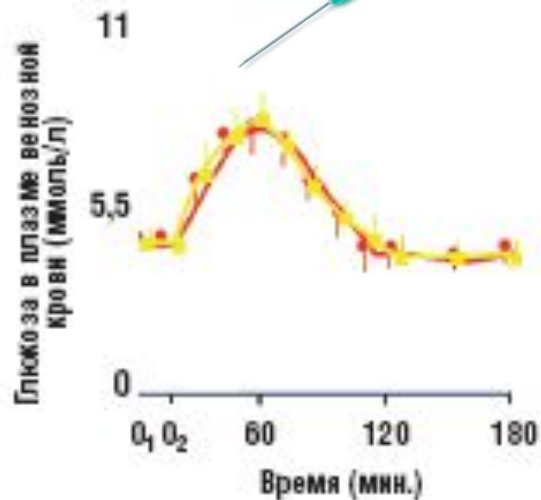
Abstract of the literature. Bayliss and Starling did their first work on dogs which were anesthetized with morphine and the A.C.E. mixture.



Биологическая функция гормонов

Регулируемые процессы	Гормоны
Обмен углеводов, липидов, аминокислот	Инсулин, глюкагон, адреналин, кортизол, тироксин, соматотропин
Водно-солевой обмен	Альдостерон, антидиуретический гормон
Обмен кальция и фосфатов	Паратгормон, кальцитонин, кальцитриол
Репродуктивная функция	Эстрадиол, тестостерон, прогестерон, гонадотропные гормоны
Синтез и секреция гормонов эндокринных желез	Тропные гормоны гипофиза, либерины и статины гипоталамуса
Изменение метаболизма в клетках, синтезирующих гормоны	Эйкозаноиды, гистамин, <i>секретин</i> , гастрин, соматостатин, вазоактивный интерстициальный пептид (ВИП), глюкозозависимый инсулиотропный полипептид (ГИП) , глюкагоноподобный пептид-1,2 (ГПП-1,2), цитокины и др.

ИНКРЕТИНОВЫЙ ЭФФЕКТ

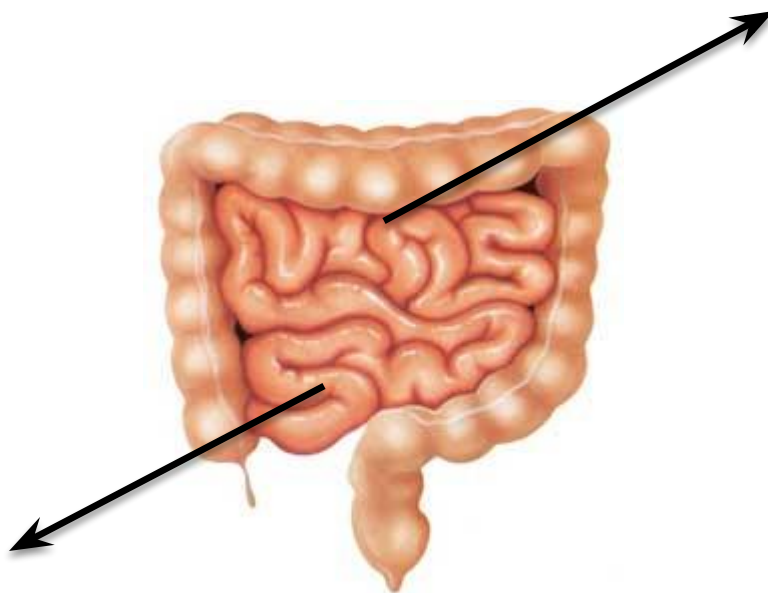
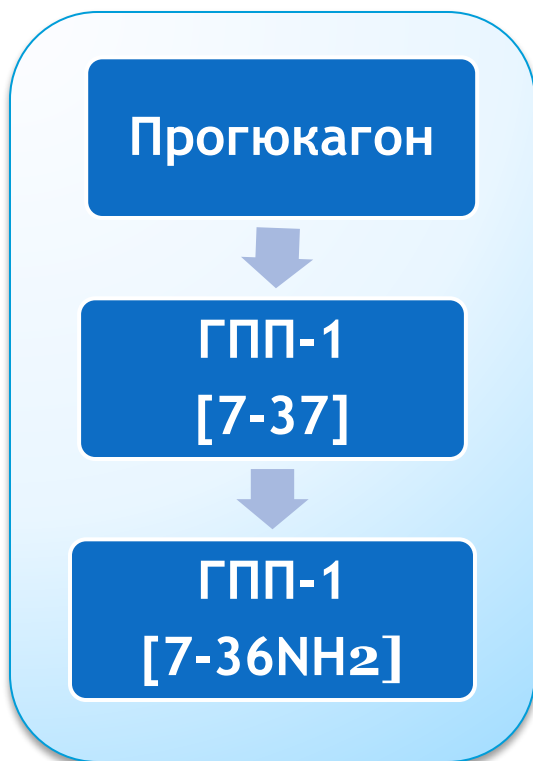


*Инкретины: новая веха в лечении сахарного диабета 2-го типа. Дедов И.И., Шестакова М.В. 2010

Кишечник, как эндокринный орган

Синтез и секреция ГПП-1 и ГИП

L-клетка
Подвздошная кишка



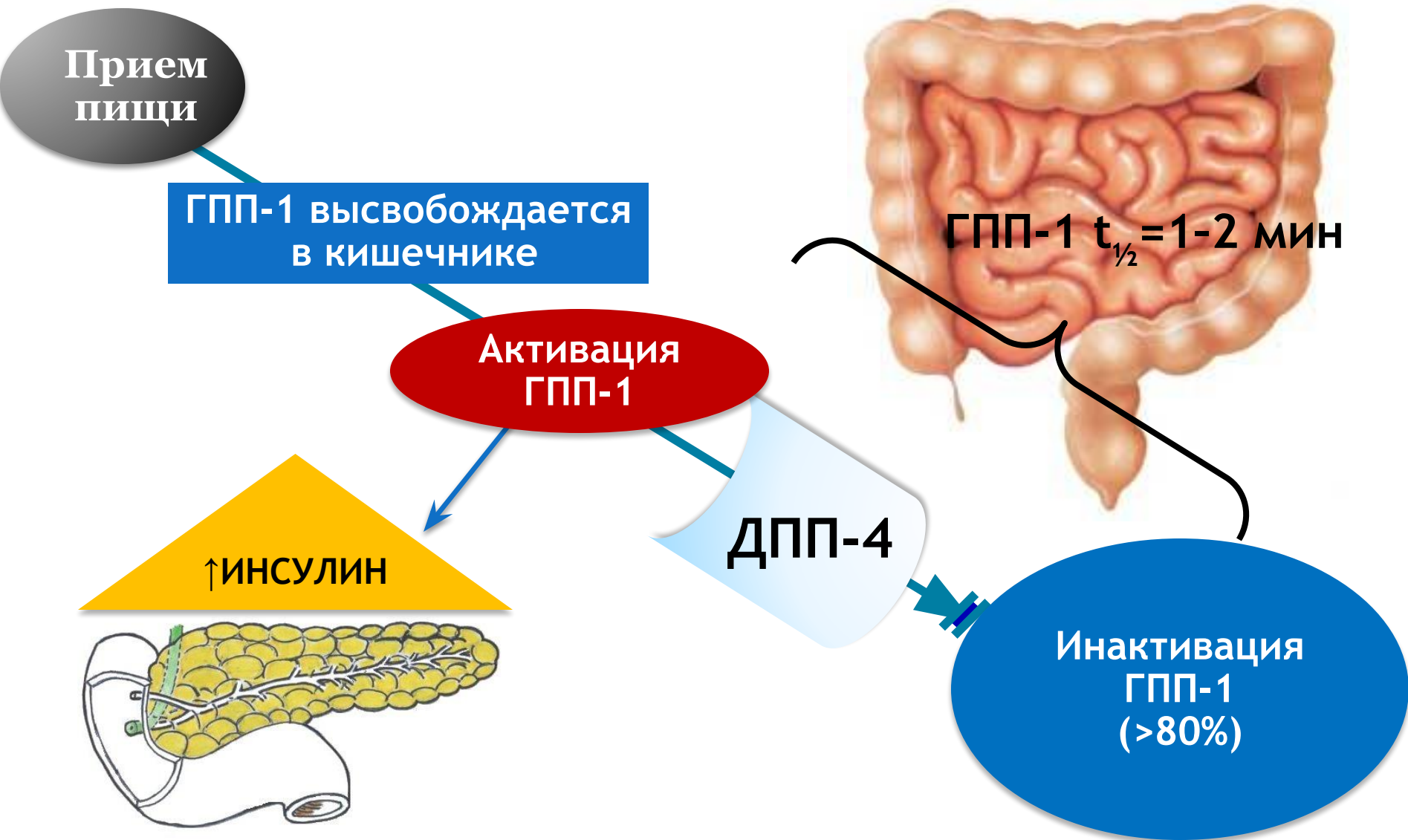
Кишечник



K-клетка
Двенадцатиперстная и
тощая кишка

*Инкретины: новая веха в лечении сахарного диабета 2-го типа. Дедов И.И., Шестакова М.В. 2010

Подавление ДПП-4 приводит к активации ГПП-1

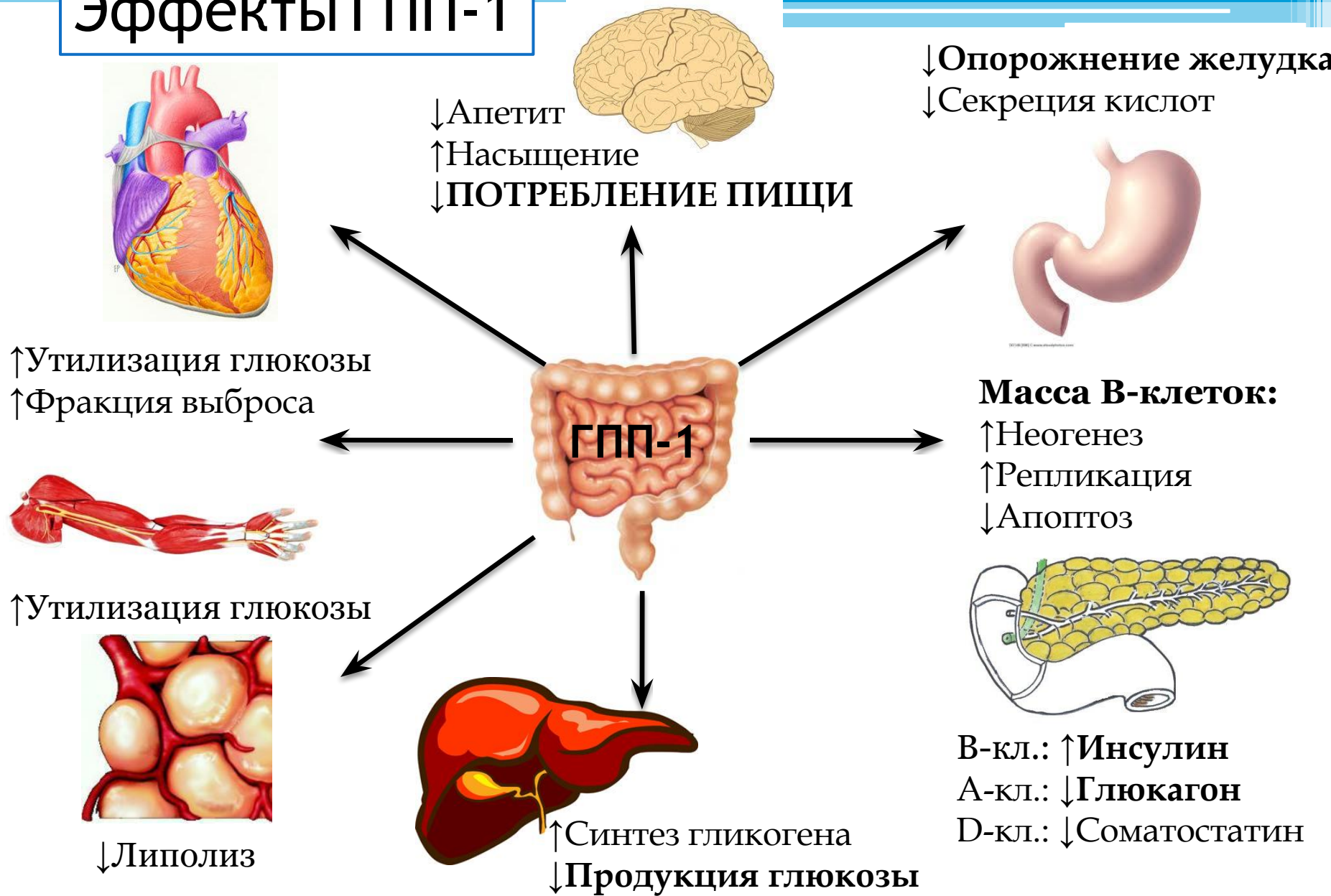




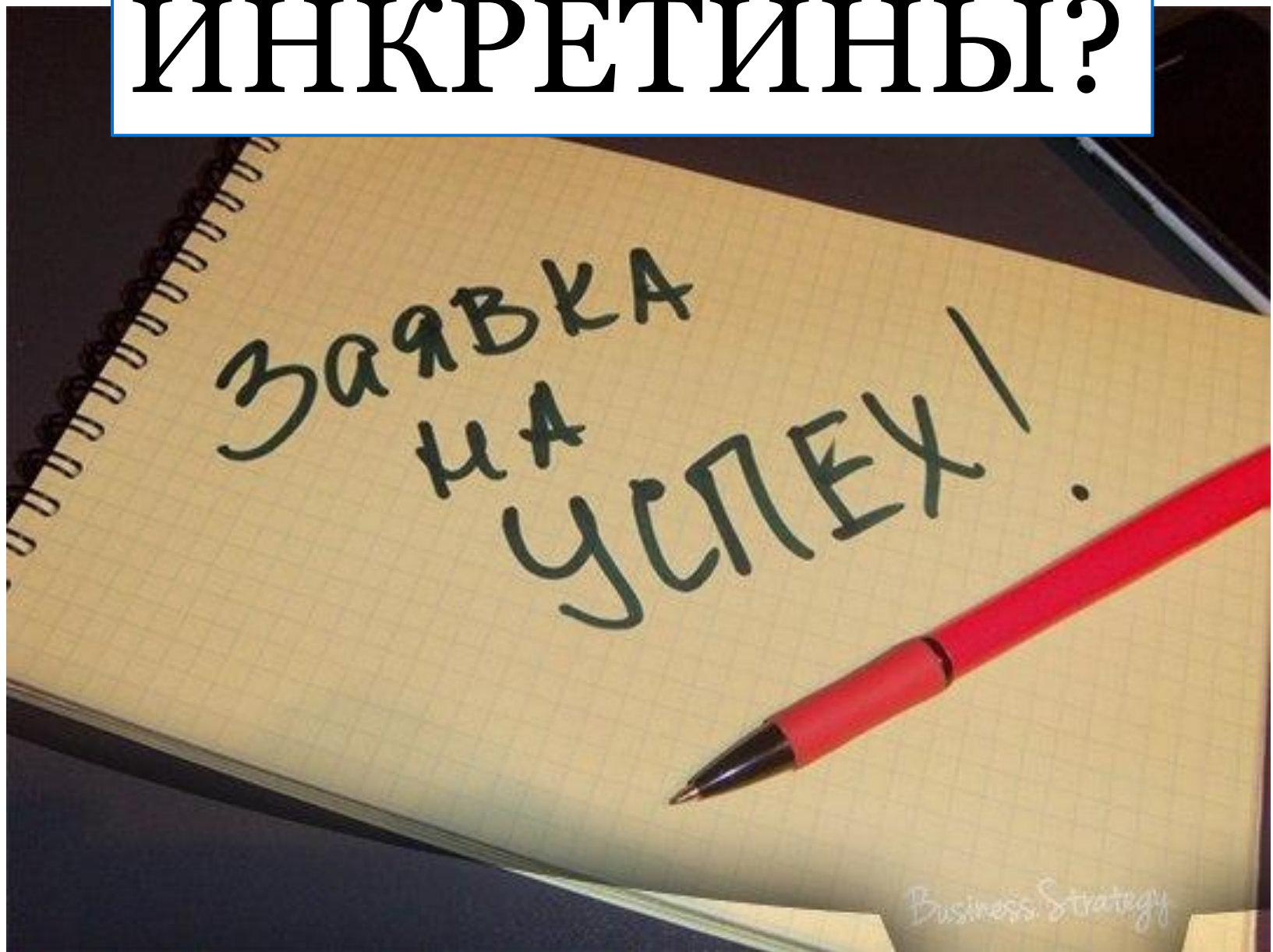
"Как нежная пантера, уложила она голову в изгиб двенадцатиперстной кишки, распластала тонкое тело на аорте, убаюкивающей её мерными движениями, а чуть изогнутый хвост беспечно отклонила в ворота селезенки - затаившийся красивый хищник, который неожиданно при болезни может нанести непоправимый вред: так и поджелудочная железа - Прекрасна, как ангел небесный, Как демон коварна и зла."

Голубев А.А.

Эффекты ГПП-1



ИНКРЕТИНЫ?



Цели лечения СД 2 типа

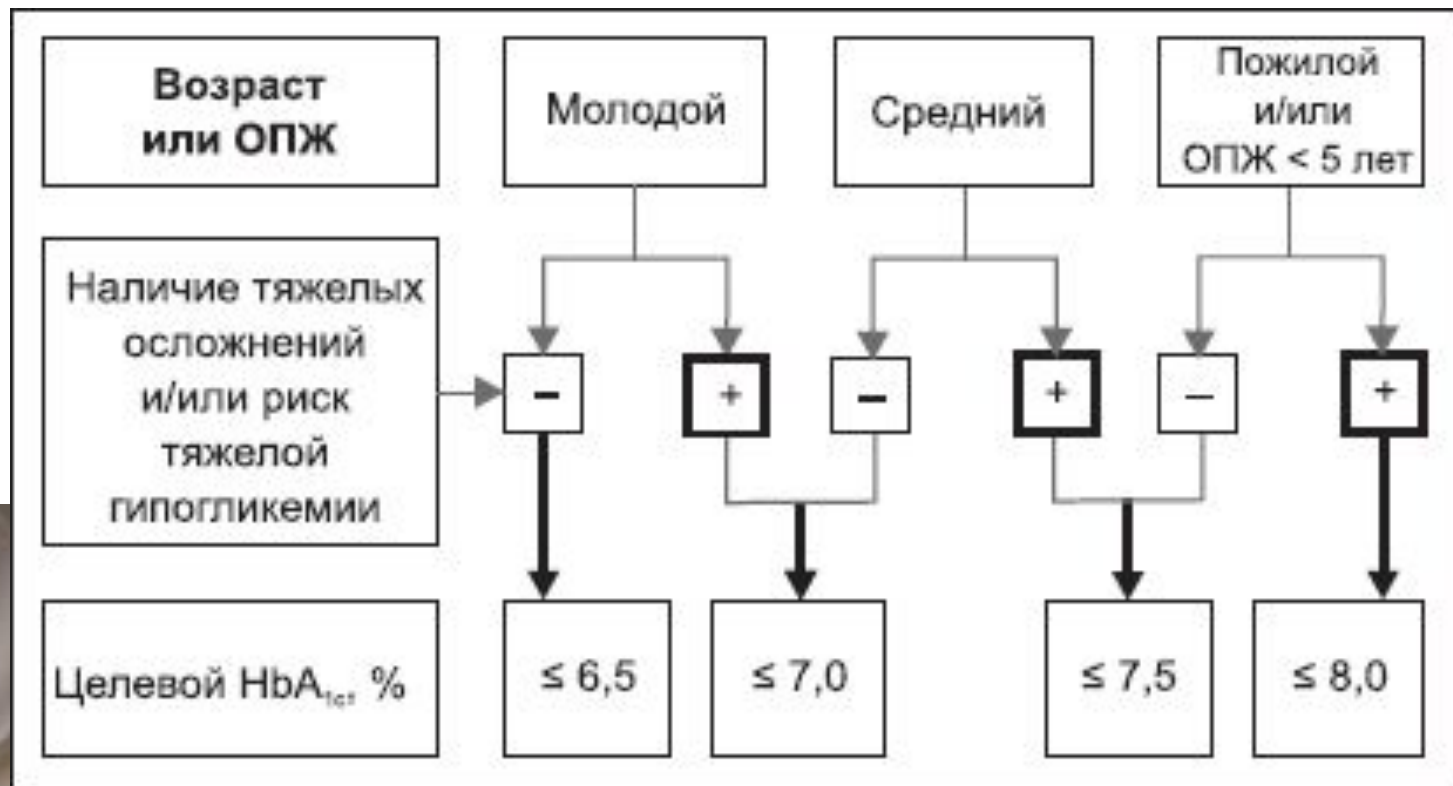
Стратификация риска микро- и макрососудистых **осложнений**

Контроль **углеводного обмена**

Контроль **липидного обмена**

Контроль **АД**

КАКИЕ МЫ СТАВИМ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ЦЕЛИ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ?



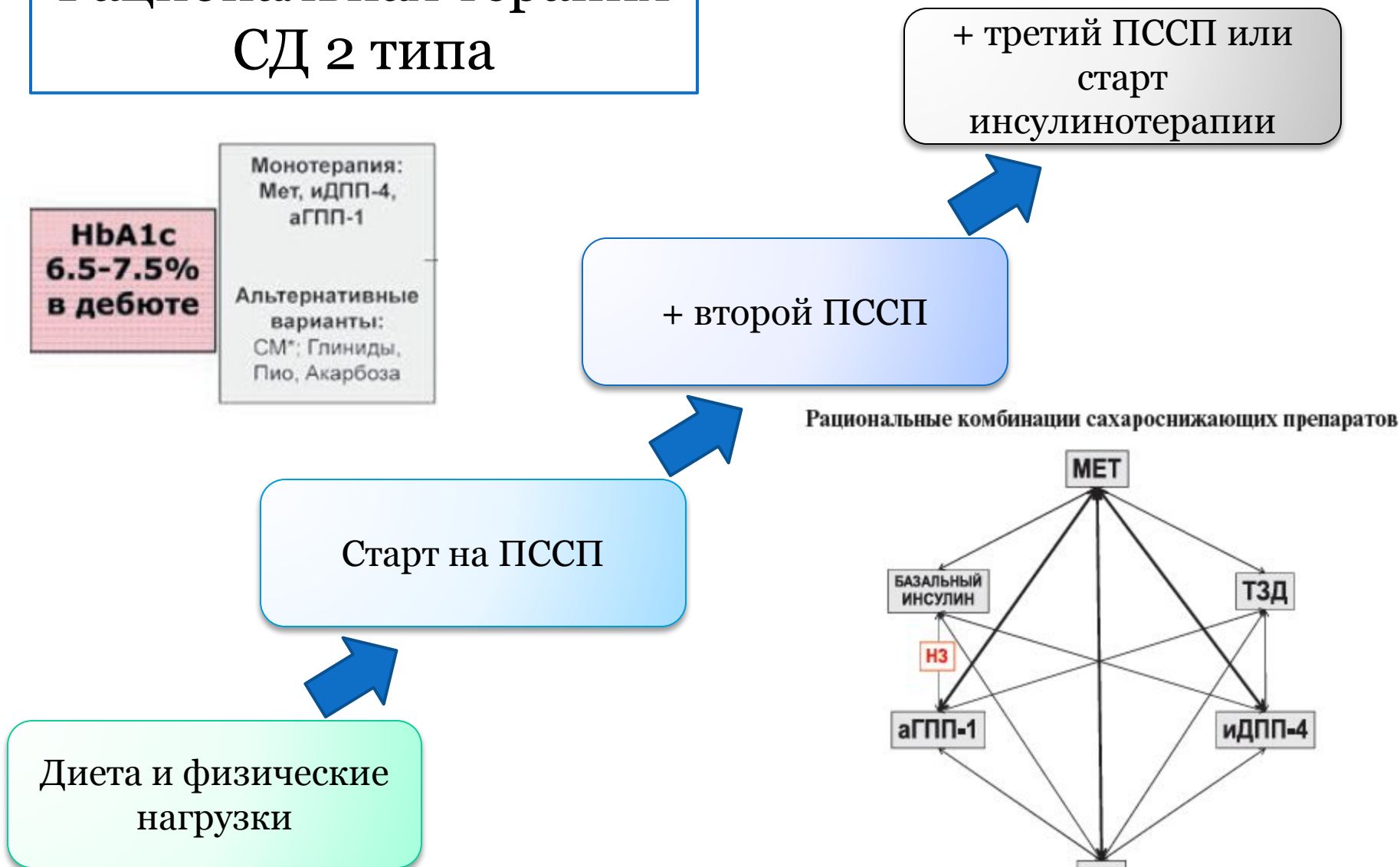
**Индивидуализированный выбор
целей HbA_{1c} у больных СД2**

ОПЖ – ожидаемая продолжительность жизни

Современные препараты, основанные на действии инкретинов

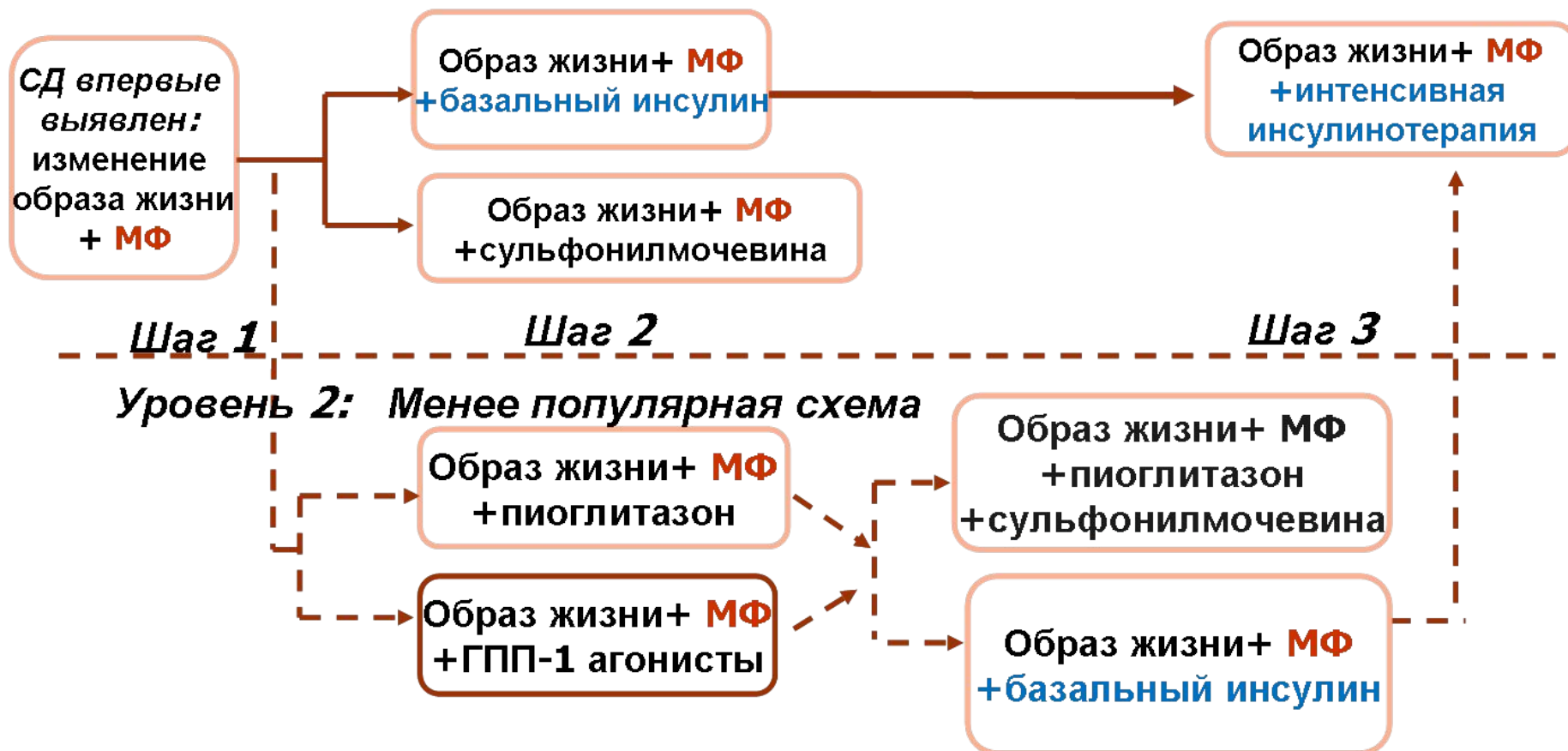
- 1
 - Вещества, имитирующие действие ГПП-1 (миметики и аналоги ГПП-1)
- 2
 - Вещества, пролонгирующие действие ГПП-1 (ингибиторы ДПП-4)

Рациональная терапия СД 2 типа



Алгоритм ADA/EASD

Уровень 1: Общепринятая схема



Современные сахароснижающие препараты

Группа	Препарат	Торговое название	Дозы
Пероральные			
Бигуаниды	метформин	багомет	500-850-1000 мг 2-3 раза во время еды.
	глибенкламид	манинил	1,75-3,5 мг 1-2 раза непосредственно до завтрака.
Производные сульфонилмочевины	гликлазид	диабетон МВ	30-60 мг 1 раз во время завтрака.
	глимепирид	глемаз	1-4 мг 1 раз непосредственно до завтрака.
	глипизид	глибенез	5-20 мг 1 раз во время завтрака.
Ингибиторы альфа-глюкозидазы	акарбоза	глюкобай	50-100 мг 3 раза с первой порцией пищи, разжевать.
Меглитиниды (глиниды)	репаглинид	новонорм	0,5-1-2 мг 3 раза за 15 мин до еды.
Тиазолидиндионы (глитазоны)	пиоглитазон	амальвия	15-30-45 мг 1 раз независимо от приема пищи.
Ингибиторы дипептидилпептидазы-4	вилдаглиптин	галвус	50-100 мг 1 раз независимо от приема пищи.
	ситаглиптин	янувия	100 мг 1 раз независимо от приема пищи.
Парентеральные			
Аналоги амилина	прамлинтид	симлин	15-30-45 мкг п/к 3 раза непосредственно перед едой.
Агонисты глюкагоноподобного пептида	экзенатид	баета	5 мкг 2 раза п/к в течение 60 мин до еды.

ИНГИБИТОРЫ ДПП-4

Ситаглиптин (ЯНУВИЯ 25, 50, 100мг)

Достоверное повышение уровня С-пептида натощак

Улучшение соотношения проинсулин/инсулин

Улучшение показателя гомеостатического индекса функции В-клеток (*исследование Chardonell B.*)



Монотерапия

Комбинация с метформином

Комбинация с пиоглитазоном

Комбинация с препаратами СМ

Вилдаглиптин (Галвус 50, 100мг)

Преимущества:

Достоверно более выраженное снижение амплитуды препаратов гликемии

Достоверно более высокие значения ГПП-1 в периодах между приемами пищи (*исследование Marfella R.*)



Монотерапия
Комбинация с метформином
Комбинация с препаратами СМ
Комбинация с пиоглитазоном
Комбинация с инсулином

Саксаглиптин (Онглиз 2,5, 5 мг)

**Достоверное снижение уровня
гликированного гемоглобина на 0,5 и 0,9%**



Монотерапия
Комбинация с метформином
Комбинация с препаратами СМ
Комбинация с ТЗД
Комбинация с инсулином

Миметики и аналоги ГПП-1

Эксенатид (БАЕТА 5, 10мкг)

Неогенез и увеличение массы В-клеток
(экспериментальные животные)

Достоверное снижение индекса проинсулин/инсулин

Повышение индекса НОМО-В



Монотерапия
Комбинация с
Комбинация с инсулином

Лираглутид (ВИКТОЗА 15 доз по 1,2 мг или 10 доз по 1,8мг; 0,6мг в начале лечения)

Улучшение функции В-клеток

Улучшение индекса НОМО-В

Снижение веса пациента

Кардиопротекторные свойства

Низкая частота гипогликемических состояний

Монотерапия
Комбинация с
Комбинация с инсулином





СПАСИБО
ЗА
ВНИМАНИЕ