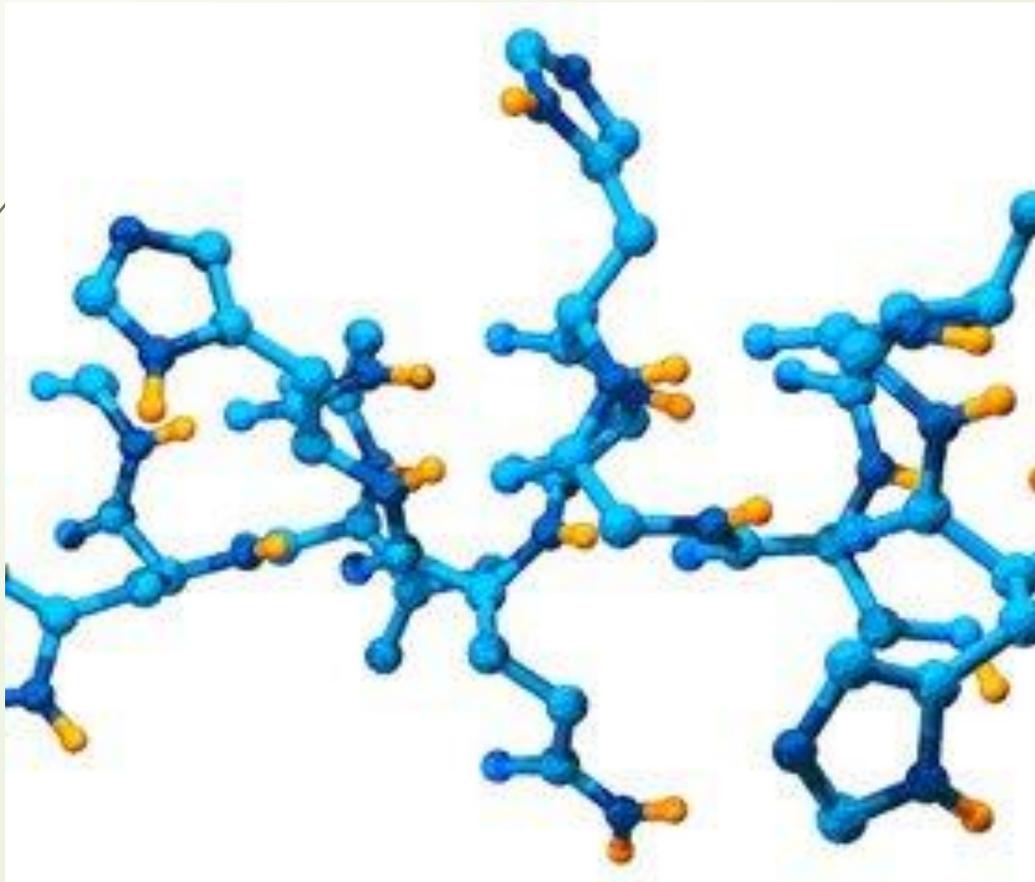


Инкретины в лечении сахарного диабета 2 типа



Выполнила: студентка 5 курса 6 группы
лечебного факультета
Маренкова Арианна Владимировна
Руководитель: ассистент кафедры
Саенко Наталья Вячеславовна

□ Инкретины – это гормоны желудочно-кишечного тракта, которые вырабатываются в ответ на прием пищи и вызывают стимуляцию выработки инсулина. К инкретинам относятся два гормона: глюкагоноподобный пептид-1 (ГПП-1) и глюкозозависимый инсулиотропный полипептид (ГИП).



Синтез и метаболизм инкретинов

- 1. ГПП-1 состоит из 30 аминокислот, синтезируется L-клетками тонкой и толстой кишки, через специфические рецепторы действует на:
 - панкреатические β - и α -клетки
 - желудочно-кишечный тракт
 - ЦНС
 - щитовидную железу
 - сердце.
- 2. ГИП синтезируется K-клетками 12-перстной и тощей кишки и влияет на:
 - панкреатические α -, β - и δ -клетки
 - адипоциты
 - остеобласты.

Синтез и метаболизм инкретинов

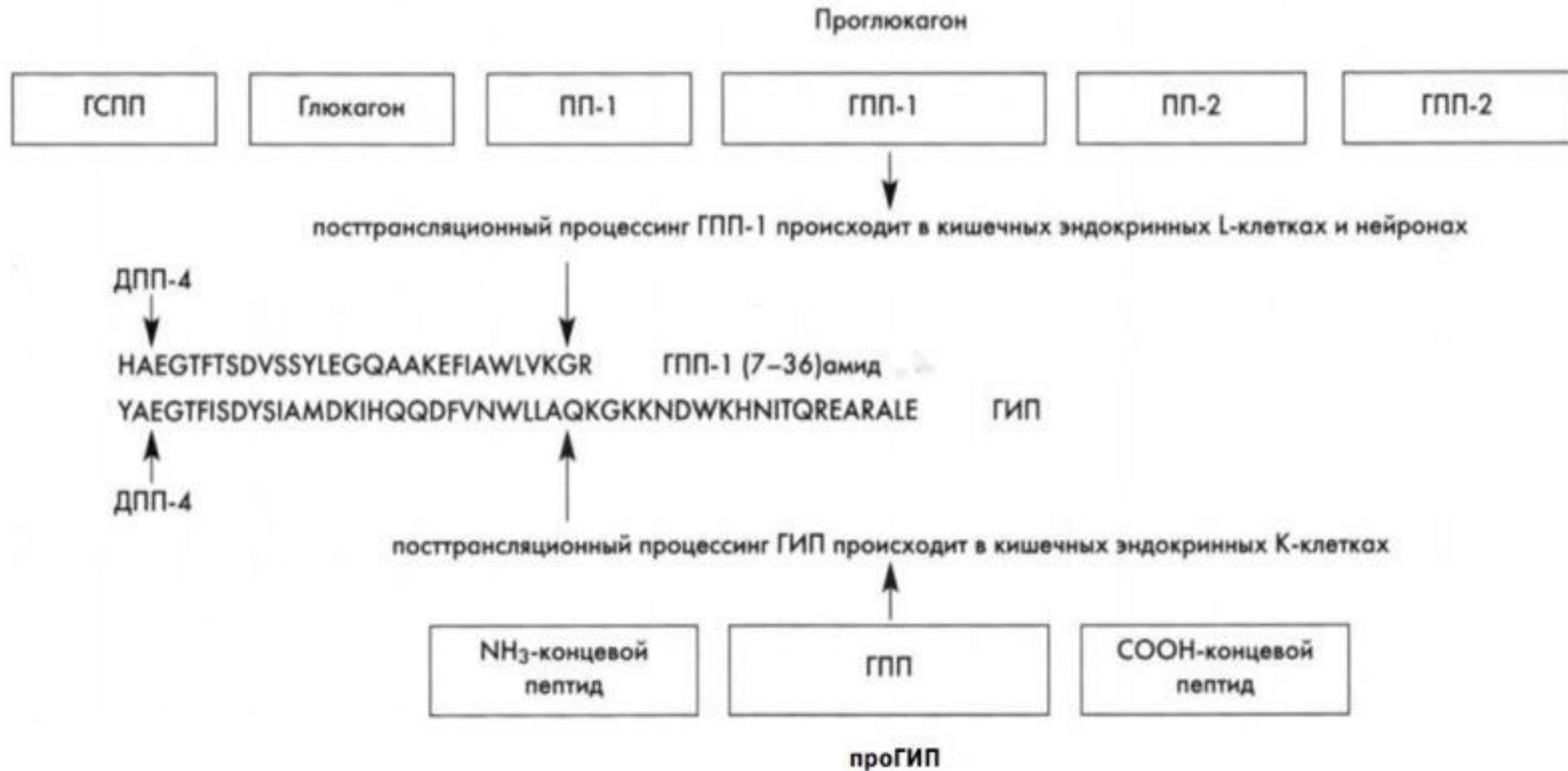


Рис. 1. Структура препроглюкагона и препроГИП, кодирующих глюкагоноподобный пептид (ГПП)-1 и глукосозависимый инсулинотропный полипептид (ГИП) соответственно. Стрелка обозначает позицию дипептидилпептидазы (ДПП)-4 при расщеплении пептидов в позиции 2 (аланин). ГСПП - глицентин-связанный панкреатический пептид; ПП - промежуточный пептид.

Эффекты ГПП-1

Уровень ГПП-1 при СД 2 типа намного ниже, чем у здоровых людей. Это влечет за собой развитие постпрандиальной (уровень глюкозы в крови через 2 часа после приема пищи) гипергликемии. ГПП-1 повышает секрецию инсулина только при наличии гипергликемии (в условиях нормогликемии этого не происходит).

Эффекты:

- активируют глюкозависимую стимуляцию секреции инсулина и супрессию секреции глюкагона
- замедляет скорость опорожнения желудка и кишечника
- уменьшает гепатическую продукцию глюкозы.

Секретируется в ответ на еду в кишечнике

Повышает обучаемость и память (как модели)

Снижает аппетит

Альфа-клетки: секрецию глюкагона после еды

ПЕЧЕНЬ: Снижает накопление глюкозы

Желудок: регулирует всасывание

Бета-клетки: стимулирует глюкозо-зависимую секрецию

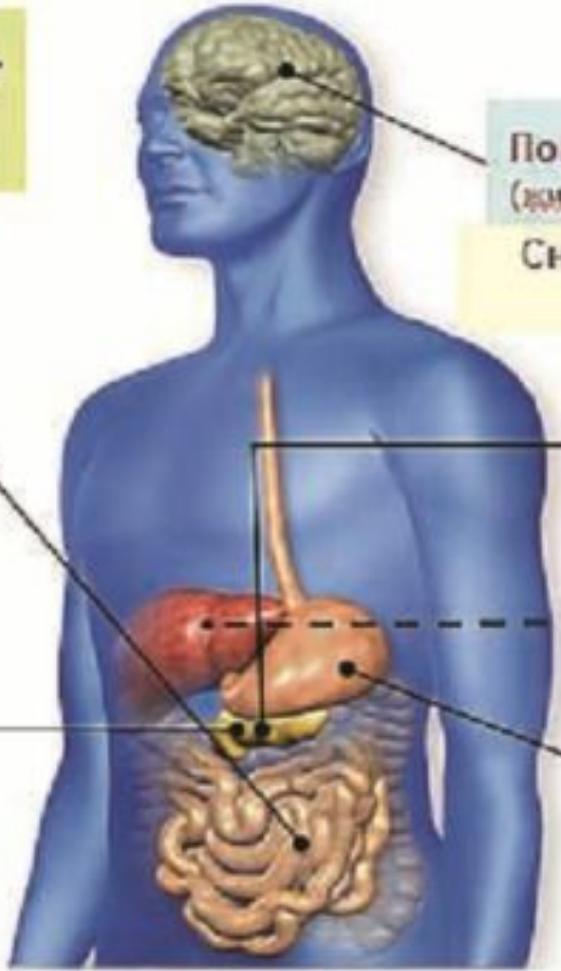


Рис. 1. GLP-1: эффекты, регулирующие гомеостаз глюкозы

Одновременно инкретины снижают аппетит посредством прямого воздействия на рецепторы центральной нервной системы и влияют на другие органы и системы. Это приводит к снижению гликемии и массы тела, что имеет важное значение при СД 2 типа, так как может развиваться висцеральное ожирение и инсулинорезистентность.





Как ГПП-1, так и ГИП подвергаются расщеплению ферментом дипептидилпептидазой (ДПП)-4 в позиции 2 (аланин). После секреции ГПП-1 и ГИП быстро расщепляются ДПП-4; ГПП-1 разрушается, еще не покинув кишечник, так как ДПП-4 присутствует на поверхности эндотелиальных клеток капилляров слизистой. ГИП более устойчив к действию ДПП-4, поэтому покидает кишечник в неизменном виде. (ГПП-1 разрушается — в течение 2 минут, ГИП — в течение 6 минут). DPP-4 относится к семейству олигопептидаз и вызывает деградации ГПП-1 и ГИП.

Терапевтические подходы в лечении СД 2 типа

1. Ингибиторы (подавители) ДПП-4.
2. Агонисты рецепторов ГПП-1.

Средства с инкретиновой активностью

- Ингибиторы ДПП-4
- Агонисты рецепторов ГПП-1

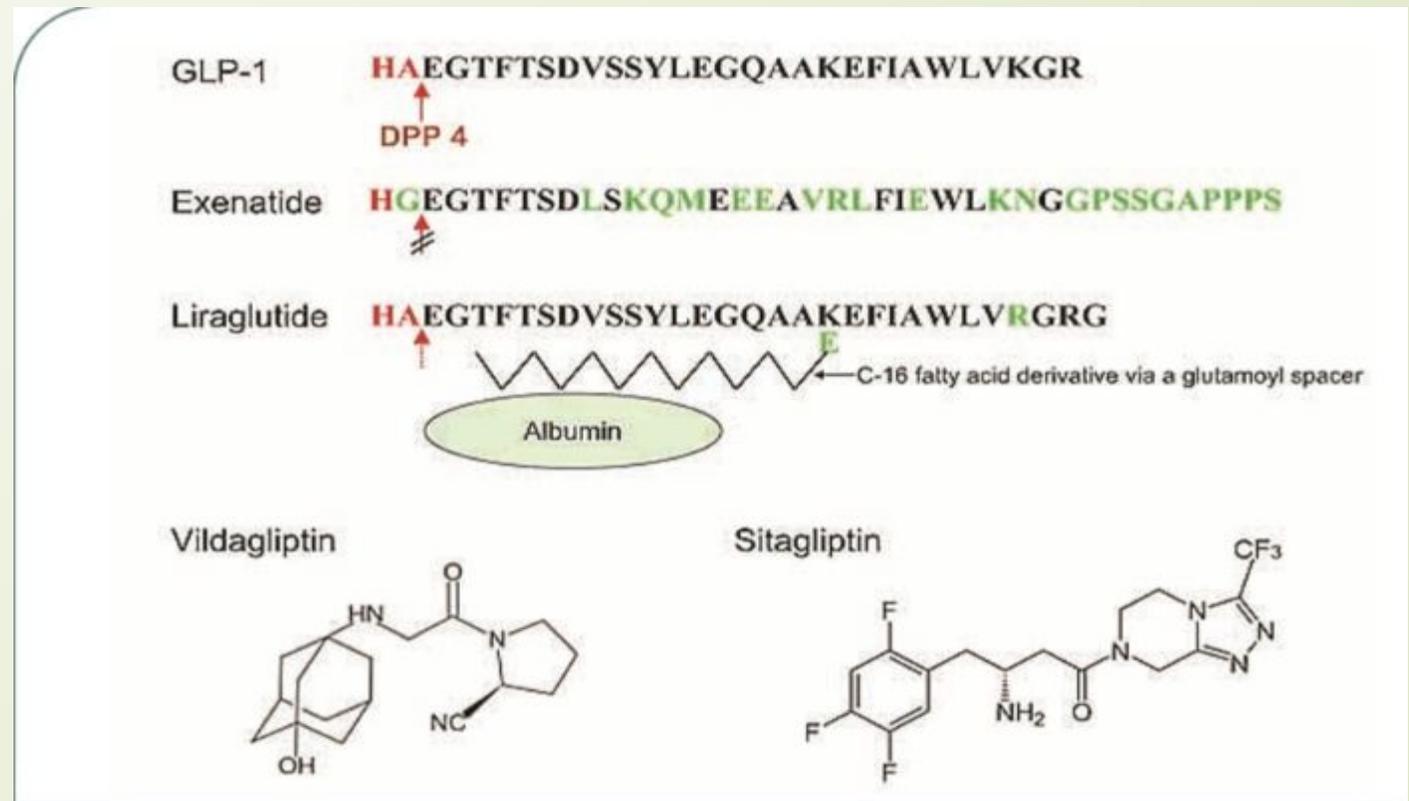


Ингибиторы

□ Ингибиторы –подавители ДПП-4(глиптины). К ним относятся:

- 1.Ситаглиптин (Янувия)
2. Саксаглиптин (Онглиза)
- 3..Вилдаглиптин (Галвус)

Эти таблеточные препараты могут использоваться как в виде монотерапии, так и в комбинации с наиболее часто назначаемыми оральными препаратами – метформином и производными сульфонилмочевины.



Механизм действия

- стимуляция секреции инсулина в ответ на глюкозу
- подавление секреции глюкагона в ответ на глюкозу
- снижение продукции глюкозы печенью
- умеренное замедление опорожнения желудка.

Ситаглиптин

Ситаглиптин (янувия) – предотвращает гидролиз инкретинов, увеличивая плазменные концентрации активных форм ГПП-1 и ГИП. Повышая уровень инкретинов, он увеличивает глюкозозависимый выброс инсулина и способствует уменьшению секреции глюкагона. У пациентов с СД 2-го типа с гипергликемией это приводит к уменьшению гликированного гемоглобина (HbA1C) и плазменной концентрации глюкозы, определяемой натощак и после нагрузочной пробы. Ситаглиптин применяется в виде монотерапии (100 мг 1 раз в сутки) или в сочетании с другими пероральными сахароснижающими препаратами (метформин или глитазоны), уменьшая показатель HbA1c на 0,79–2%.



Эффекты ингибиторов DPP-4 аналогичны эффектам агонистов инкретинов, но их принципиальное отличие – отсутствие необходимости инъекционного введения и возможность сохранения активности при оральном приеме. Они обеспечивают глюкозозависимое повышение инсулиновой секреции после приема пищи, что сопровождается повышением функции β -клеток. Кроме того, отмечено повышение чувствительности β -клеток к уровню глюкозы, уменьшение индекса проинсулин/инсулин, которое обозначает улучшение функции инсулинпродуцирующих клеток.

Ингибиторы ДПП-4: механизм действия

стимулируют глюкозо-зависимую секрецию инсулина посредством ингибирования распада инкретинов



ДПП-4=дипептидилпептидаза-4; ЖК=желудочно-кишечный; ЖИП=желудочный ингибирующий пептид; ГПП-1=глюкагоноподобный пептид-1



Преимущества	Недостатки	Примечания
<ul style="list-style-type: none">● Низкий риск падения сахара крови● Не влияют на массу тела● Есть комбинированные формы● Возможный защищающий эффект в отношении некоторых клеток поджелудочной железы	<ul style="list-style-type: none">● Потенциальный риск панкреатита у ситаглиптина (не подтвержден)● Нет данных по долгосрочной эффективности и безопасности● Дороговизна	<ul style="list-style-type: none">● Возможно применение на всех стадиях хронических заболеваний почек, включая конечную.● Противопоказаны при тяжелой печеночной недостаточности (кроме саксаглиптина, линаглиптина)● Противопоказаны при кетоацидозе● Противопоказаны при беременности и кормлении грудью

АГОНИСТЫ

□ **АГОНИСТЫ** (вещества, стимулирующие химические и биологические процессы) рецепторов глюкагоноподобного пептида-1. К ним относятся:

1. Эксенатид (Баета)

2. Лираглутид (Виктоза)

Механизм действия

- стимуляция выработки инсулина в ответ на глюкозу
- снижение секреции глюкагона и уменьшение продукции глюкозы печенью в ответ на глюкозу
- замедление эвакуации пищи из желудка
- уменьшение количества потребляемой пищи
- снижение веса.

Эксенатид

Эксенатид – синтетический аналог GLP-1, полученный на основе пептида слюны ящерицы *Gila monster* – на 53% гомологичен нативному GLP-1 и обеспечивает гипогликемизирующий эффект при двукратном подкожном введении.



Лираглутид

Лираглутид (виктоза) – единственный в своем роде препарат, имитирующий деятельность природного GLP-1. Он на 97% гомологичен человеческому GLP-1, но в отличие от короткоживущего естественного гормона элиминируется из организма намного дольше (время жизни – около 13 часов), что отличает его от другого аналога GLP-1 – эксенатида (время жизни – 60–90 мин.), обеспечивая возможность однократного введения в течение суток.



Преимущества	Недостатки	Примечания
<ul style="list-style-type: none">● Низкий риск гипогликемии● Снижение массы тела● Снижение артериального давления● Возможный защищающий эффект в отношении некоторых клеток поджелудочной железы	<ul style="list-style-type: none">● Дискомфорт желудочно-кишечного тракта● Возможный риск развития панкреатита● Инъекционная форма введения● Отсутствие данных по долгосрочной эффективности и безопасности● Дороговизна	<p>Противопоказаны при:</p> <ul style="list-style-type: none">● тяжелой почечной недостаточности● тяжелой печеночной недостаточности● кетоацидозе● беременности и грудном вскармливании

Таблица 1. Сравнительная характеристика аналогов ГПП-1 и ингибиторов ДПП-4

Характеристика	Ингибиторы ДПП-4	Аналоги ГПП-1
Способ введения	Перорально	Подкожно
Концентрация ГПП-1	Физиологическая (может быть увеличена в 2 раза)	Фармакологическая (может быть увеличена в 5 раз)
Концентрация ГИП	Увеличивают	Не влияют
Побочные явления со стороны ЖКТ	Редко	У 30–40 % (тошнота, рвота). Носят транзиторный характер
Влияние на массу тела	Нейтральные	Снижают массу тела в среднем на 4 кг (в исследованиях длительностью от 26 до 52 нед.)
Частота гипогликемии	Низкая	Низкая
Снижение HbA1c	От 0,5 до 1,8 %	От 0,8 до 1,8 %
Влияние на массу β -клеток (в эксперименте на животных)	Увеличивают	Увеличивают



Таким образом, рекомендуется на всех этапах развития болезни, начиная с дебюта СД, пробовать компенсировать больных инкретинами (в монотерапии или в составе комбинированной терапии), поскольку эти препараты обладают наиболее физиологичным механизмом стимуляции секреции инсулина «по потребности», не вызывая гиперинсулинемии и не провоцируя развития гипогликемии.

