

АКТУАЛЬНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ С ПОМОЩЬЮ ИНКРЕТИНОВОЙ ТЕРАПИИ

Алакбарова Нодида Рустам кизы

Ассистент

«Кафедра медицинской и биологической химии, медицинской биологии и общей генетики»

Ташкентский педиатрический медицинский институт

nodiraalakbarova@gmail.com

+99897 0332885

Аннотация: Инкретиновые гормоны — инсулинотропные гормоны желудочно-кишечного тракта, которые синтезируются клетками кишечника и действуют на бета-клетки поджелудочной железы, усиливая синтез инсулина. Инкретиновые гормоны не только обладают способностью снижать уровень глюкозы в крови, но и улучшают обмен веществ, влияя на сердечно-сосудистую систему организма, желудочно-кишечный тракт и функции реабсорбции в почках. Именно поэтому применение инкретиновых гормонов в лечении заболеваний обмена веществ является одним из наиболее перспективных направлений современной медицины. Главные представители инкретиновых гормонов это Глюкогоноподобный пептид-1 (GLP-1) и Глюкозозависимый инсулинотропный пептид. Их терапевтический потенциал активно используется при лечении метаболических заболеваний, таких как сахарный диабет 2-го типа, ожирение и метаболический синдром.

Особенно аналоги GLP-1RA и ингибиторы DPP-4 продемонстрировали эффективность в замедлении прогрессирования метаболических болезней и снижении риска сердечнососудистых заболеваний. В данной статье проанализированы современные исследования и научные публикации, посвященные инкретиновым гормонам.

Ключевые слова: Инкретиновые гормоны, ГПП-1, ГИП, GLP-1, GIP, метаболические заболевания.

1. ВВЕДЕНИЕ

Инкретиновые гормоны, такие как GLP-1 и GIP, действуют на различные органы, такие как поджелудочная железа, желудок, мозг, печень и периферические ткани, улучшая контроль уровня глюкозы, секрецию инсулина, регуляцию аппетита и энергетический баланс. Одним из важных регуляторов активности инкретиновых гормонов является фермент Дипептидилдипептидаза-4 (DPP-4), который, расщепляет инкретины, тем самым уменьшая продолжительность и действия. В последние годы агонисты GLP-1 и ингибиторы DPP-4 привлекают большой интерес при лечении сердечно-сосудистых заболеваний из-за их благотворного влияния на обмен веществ и сердечно-сосудистую систему. В частности, ингибиторы DPP-4 оказались эффективным вариантом лечения диабета 2 типа и связанных с ним сердечно-сосудистых заболеваний благодаря их сильным кардиопротекторным свойствам. Помимо снижения уровня сахара в крови, этот гормон улучшает функцию сосудов, снимает воспаление, снижает артериальное давление и замедляет прогрессирование атеросклероза. В данной статье будут рассмотрены основные

моменты использования терапии на основе инкретиновых гормонов для лечения сердечнососудистых заболеваний.

II.ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

С каждым годом увеличивается количество людей с метаболическими нарушениями. Как например, в 2024 году, количество взрослых, живущих с диабетом во всем мире, превысило 800 млн, в то время как более миллиарда человек страдает ожирением. Ожирение довольно часто приводит к инсулинорезистентности что в свою очередь увеличивает риск развития сахарного диабета 2 типа. Сахарный диабет вызывает воспаление сосудов, повышая уровень плохого холестерина и артериальное давление увеличивая тем самым риск сердечнососудистых заболеваний, таких как инфаркт, инсульт и атеросклероз. Инкретиновые гормоны выделяются на ответ пищи в основном углеводов из желудочно-кишечного тракта, их основная функция это усиление секреции инсулина. К основным инкретинам относятся глюкагоноподобный пептид-1 (GLP-1), который синтезируется Л – клетками подвздошной и толстой и глюкоза зависимый инсулиноотропный полипептид (GIP) продуцируется в К-клетках двенадцатиперстной кишки. Оба этих гормона действуют на разные органы мишени с помощью рецепторов GPCR и аденилат циклазную систему. К основным функциям инкретиновых гормонов относятся секреция инсулина бета-клетками поджелудочной железы, тем самым одновременно подавляя синтез глюкагона из алфа клеток, замедляют опорожнение желудка, способствуя более постепенному всасыванию глюкозы а так же уменьшают аппетит за счет воздействия на центральную нервную систему. Помимо влияния на углеводный обмен, инкретиновые гормоны влияют на сердечно-сосудистую систему, проявляя множество положительных действий. Уменьшают воспаление, улучшают липидный профиль, снижают риск развития атеросклероза, что делает их перспективной мишенью в терапии сопутствующих заболеваний. Но несмотря на ряд положительных действий инкретины имеют ограничения такие как, короткий цикл действия, быстро теряют активный эффект под действие фермента Дипептидилдипептидаза-4 (DPP-4). Из за этого на сегодняшний день существуют разные методы терапии связанные с активацией рецепторов GPCR это GLP-1RA и DPP-4 ингибиторы. Более современные методы терапии, включают в себя двойные агонисты которые, одновременно активируют рецепторы GLP-1R и GIP, яркий представитель данной группы Тирзепатид.

Инкретиновая терапия показывает перспективность в лечении метаболических заболеваний и снижение риска сердечнососудистых заболеваний. В данной статье проанализированы исследования различных групп и сделаны выводы о целесообразности расширения применения инкретиновых препаратов.

III.РЕЗУЛЬТАТЫ

Роль GIP в защите сердечнососудистой системы является темой дискуссий в современных исследованиях. Инфузия GIP значительно подавила атеросклеротические поражения и инфильтрацию макрофагов в стенке аорты,

что свидетельствует об антиатерогенности GIP. Однако другие исследования выявили, что передача сигналов GIP/GIPR опосредована влиянием GIP на кальциевые сигнальные пути, приводящие к выработке эндотелина-1 (ET-1) и остеооптина (OPN), что приводит к нарушению функции эндотелиальных клеток и развитию атеросклероза.

В последние годы были разработаны двойные агонисты GLP-1R/GIPR, и эти двойные агонисты демонстрируют превосходящие эффекты, чем отдельные эффекты каждого инкретина, и являются высокоэффективными при лечении метаболических заболеваний. Тирзепатид — первый двойной агонист GLP-1R/GIPR, одобренный для лечения диабета в США, Европе и ОАЭ.

Тирзепатид (LY3298176) — синтетический пептид, разработанный компанией Eli Lilly, состоящий из 39 аминокислот и основанный на естественной последовательности GIP. Являясь агонистом рецепторов GLP-1R/GIPR двойного действия, он связывается с альбумином, продлевая его период полувыведения на 5 дней, что позволяет вводить препарат один раз в неделю. Тирзепатид имеет схожую аффинность связывания с нативным GIP, но в пять раз более низкую аффинность к рецептору GLP-1. Программа клинических исследований SURPASS, в которой участвовали пациенты с сахарным диабетом 2 типа (СД2), подчеркнула превосходство тирзепатида в эффективном снижении уровня гликемии и достижении резкой потери веса по сравнению с традиционными методами лечения.

Более того, лечение тирзепатидом было связано с более низким риском смерти от всех причин, неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, острого повреждения почек и неблагоприятных почечных событий по сравнению с ингибитором АПФ-1 у пациентов с диабетом 2 типа.

Однако механизмы, посредством которых сочетание агонистов GIPR и GLP-1R улучшают клинические результаты, особенно в отношении сердечно-сосудистых заболеваний, до конца не изучены.

Клетки эндотелия сосудов представляют собой непрерывный слой клеток, выстилающих сердечно-сосудистую систему, и играют важную роль в поддержании нормальной, спокойной функции сосудов.

Эндотелиальные клетки регулируют сосудистую реактивность, секретируя три вазоактивных пептида: оксид азота, эндотелин-1 и простациклин. Дефекты в продукции этих пептидов были первым зарегистрированным доказательством эндотелиальной дисфункции. С тех пор определение этого состояния расширилось и теперь охватывает все неблагоприятные изменения, связанные с атеросклерозом. В настоящее время это включает в себя привлечение воспалительных клеток, модификацию липопротеиновых частиц и синтез компонентов внеклеточного матрикса в фиброзной капсуле атеросклеротических бляшек.

IV. ОБСУЖДЕНИЕ

На сегодняшний день мировая проблема, связанная с ожирением, продолжает стремительно расти, ожидается, что к 2030 году каждый восьмой

человек будет страдать ожирением. Тем самым увеличится количество смертностей связанных с метаболическими нарушениями, развитием многочисленных сопутствующих заболеваний, включая сердечно-сосудистые например атеросклероз и метаболические заболевания как сахарный диабет 2 типа, болезни печени и так далее. Хотя изменения образа жизни в сторону здоровой пищи и физических упражнений остается одним из главных критерий в лечении ожирения, в реальной клинической практике часто требуется переход к фармакотерапии или хирургическим вмешательствам. Связи с этим инкретин основные препараты, такие как лираглутид, семаглутид и тирзепатид, уже получили одобрения в клинических испытаниях. Но все равно возникает парадокс в применении в лечении сердечно-сосудистых заболеваниях, так как эти препараты имеют побочные действия и тирзепатид, двойной агонист инкретиновых гормонов может проявлять как и анти-атерогенные свойства так и про-атерогенные. Есть необходимость изучить действия данного препарата на эндотелиальные клетки.

Эндотелиальные клетки регулируют сосудистую реактивность, секретируя три вазоактивных пептида: оксид азота, эндотелин-1 и простаглицлин. Дефекты в продукции этих пептидов были первым зарегистрированным доказательством эндотелиальной дисфункции. С тех пор определение этого состояния расширилось и теперь охватывает все неблагоприятные изменения, связанные с атеросклерозом. В настоящее время это включает в себя привлечение воспалительных клеток, модификацию липопротеиновых частиц и синтез компонентов внеклеточного матрикса в фиброзной капсуле атеросклеротических бляшек.

Инкретиновая терапия, особенно агонисты рецепторов GLP-1 проявляет выраженное положительное влияние на состояния эндотелия. Как, например, стимулируют синтез оксида азота, обеспечивая тем самым вазодилатацию и защиту сосудов, снижают окислительный стресс и воспалительные процессы. Рандомизированные исследования на пациентах с ожирением, метаболическим синдромом и сахарным диабетом 2 типа показали что терапия семаглутидом и лираглутидом улучшают показатели эндотелиальной функции. В исследовании сделанной группой ученых Sattar et. al. показало что лечение препаратом семаглутидом (2,4 мг) в течении 20 недель улучшило разные показатели эндотелиальной функции. Более того доклинических моделях было показано что применение в терапии атеросклероза двойных агонистов инкретиновых препаратов снизила выраженность атеросклеротических бляшек и способствовало восстановлению эндотелиальной целостности. Однако другие исследования выявили, что передача сигналов GIP/GIPR опосредована влиянием GIP на кальциевые сигнальные пути, приводящие к выработке эндотелина-1 (ET-1) и остеооптина (OPN), что приводит к нарушению функции эндотелиальных клеток и развитию атеросклероза.

V. ВЫВОДЫ

Инкретиновые гормоны, особенно в форме двойных агонистов GIPR/GLP-1R предоставляют новые возможности для лечения сердечно-сосудистых заболеваний и коррекции метаболических заболеваний. Терапия инкретиновыми гормонами в особенности двойными агонистами оказывает положительное влияние на функции сердечно-сосудистой системы, однако необходимы дальнейшие исследования для более четкого понимания механизма их действий.

VI. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

1. Nauck M.A., Incretine Hormones: Their role in health and disease / Nauck M.A., // Diabetes Obes Metab. — 2018. — № 1. — С. 1-15.
2. Drucker D.J., The biology of incretine hormones / Drucker D.J., // Cell Metabolism. — 2006. — № 3(3). — С. 153-65.
3. Qiyuan K. L. Mechanism of action and therapeutic applications of GLP-1 and dual GIP/GLP-1 receptor agonist. / Qiyuan K. L. // Frontiers in Endocrinology. — 2024. — № 15. — С. 1-65.
4. Daniel J. Incretin-Based Therapies for the Treatment of Type 2 Diabetes: Evaluation of the Risks and Benefits / Steven I. Sh, Fred S. G, Richard M. B, Robert S. Sh, John B. B, // Diabetes Care. — 2010. — № 33. — С. 428-433.
5. Alan J.G, Incretin therapy-present and future // Diabet Stud. — 2011. — № 8(3). — С. 307-22.
6. Holst J.J, Incretin-based therapy of metabolic disease / Holst J.J, // Dan Med J.. — 2022. — № 21. — С.
7. Nauck M.A, Tirzepatide, a dual GIP/GLP-1 receptor co-agonist for the treatment of type 2 diabetes with unmatched effectiveness regarding glycaemic control and body weight reduction / D'Alessio D. A., // Cardiovasc Diabetol . — 2022. — № 1;21(1). — С. 69.
8. Bull Sh. T, Tirzepatide: A novel, first-in-class, dual GIP/GLP-1 receptor agonist / Nuffer W., Trujillo J.M., // Journal of Diabetes and its Complications. — 2022. — № 36(12). — С.
9. Seino Y., GIP and GLP-1, the two incretin hormones: Similarities and differences / Seino Y. Fukushima M. Yabe D., // Journal of Diabetes Investigation. — 2010. — № 1(1/2). — С. 1-16.
10. Caruso I. Incretin-based therapies for the treatment of obesity-related diseases / Caruso I. Cignarelli A. Sorice G.P. Perrini S. Giorgini F. // Metabolic Health and Disease. — 2024. — № 2:31. — С. 1-14.
11. Rizvi A., The Emerging Role of Dual GLP-1 and GIP Receptor Agonists in Glycemic Management and Cardiovascular Risk Reduction / Rizvi A. Rizzo M., // Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy. — 2022. — № 15. — С. 1023-1030.
12. Holst J.J., The incretin system in healthy humans: The role of GIP and GLP-1 // Metabolism Clinical and Experimental. — 2019. — № 96. — С. 46-55.