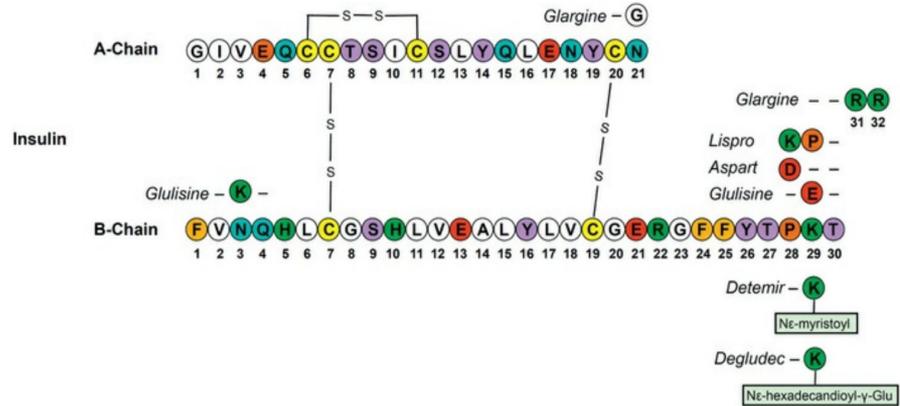


Сахаропонижающие препараты

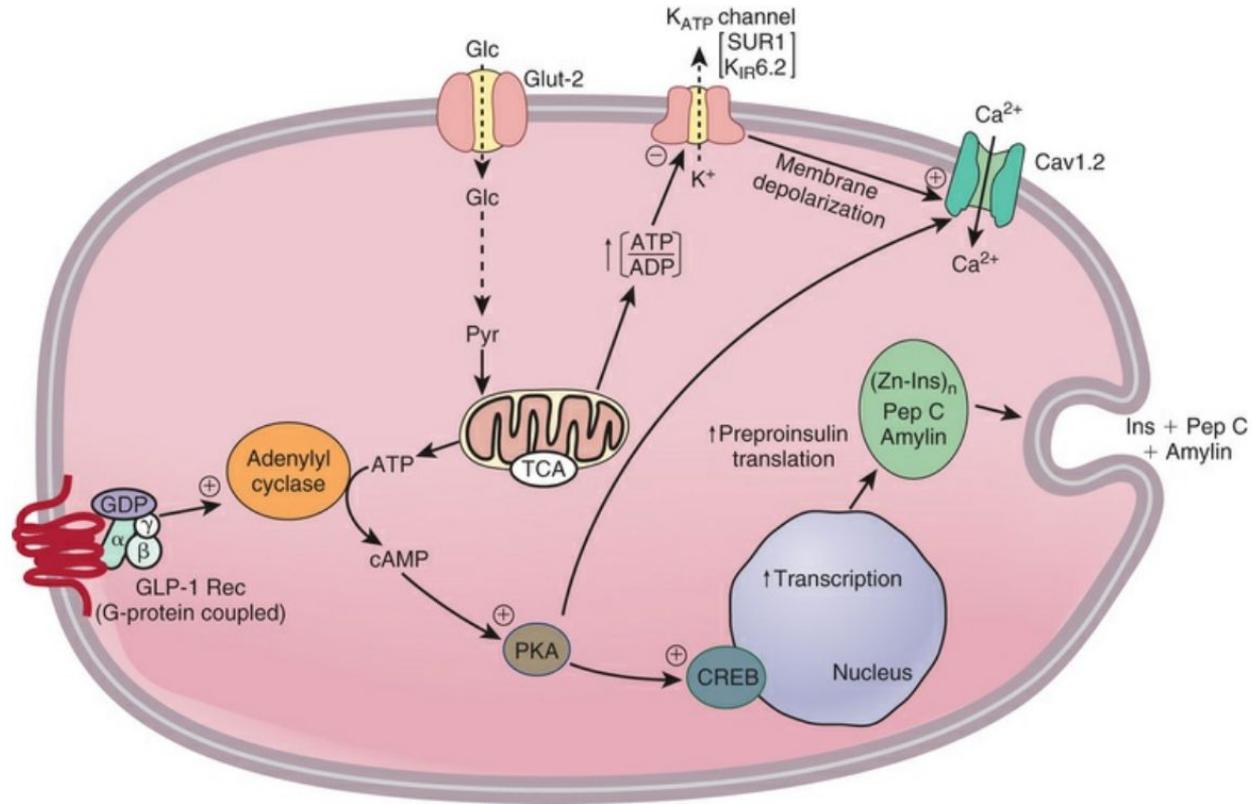
Синтез и строение инсулина

Инсулин синтезируется из препроинсулина, который расщепляется сначала до проинсулина, а затем до инсулина. В результате получается С-пептид и инсулин. Они упаковываются в аппарате Гольджи в везикулы вместе с амилином и подвергаются экзоцитозу



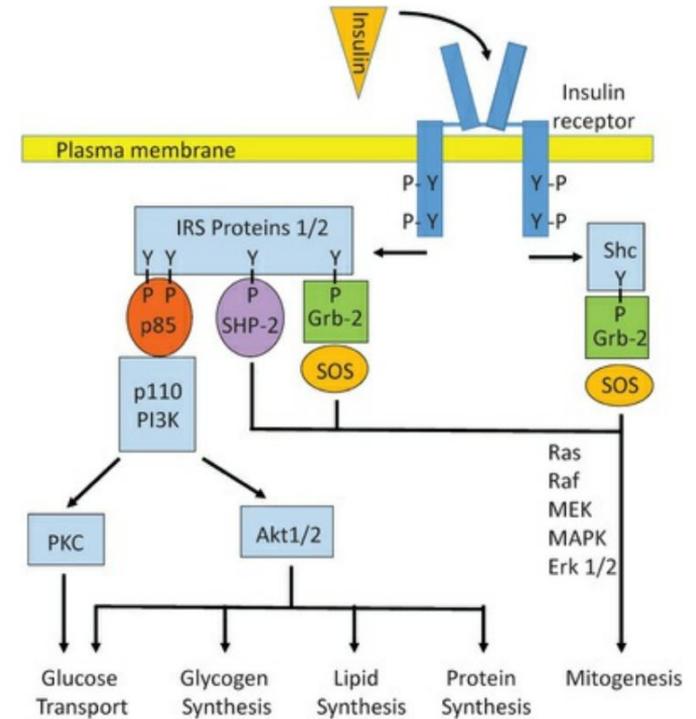
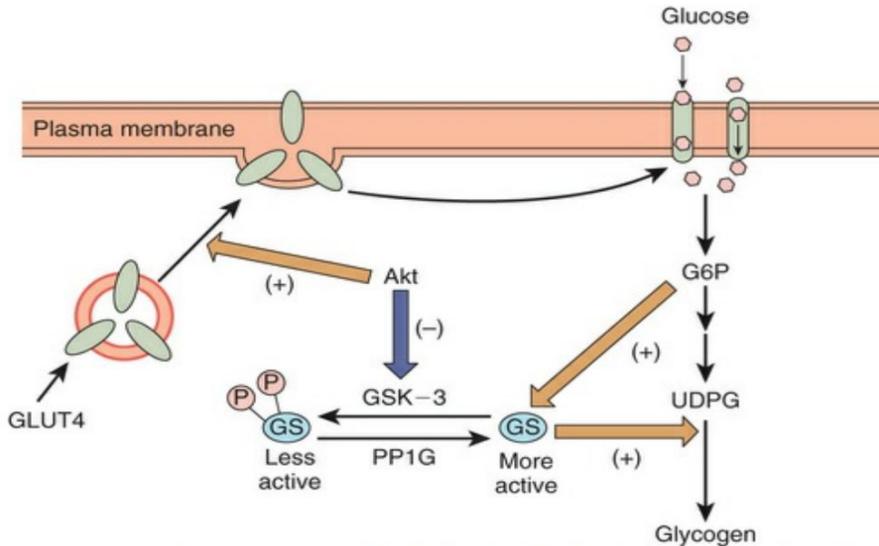
Первичная структура инсулина и отличия от его рекомбинантных форм

Секреция инсулина

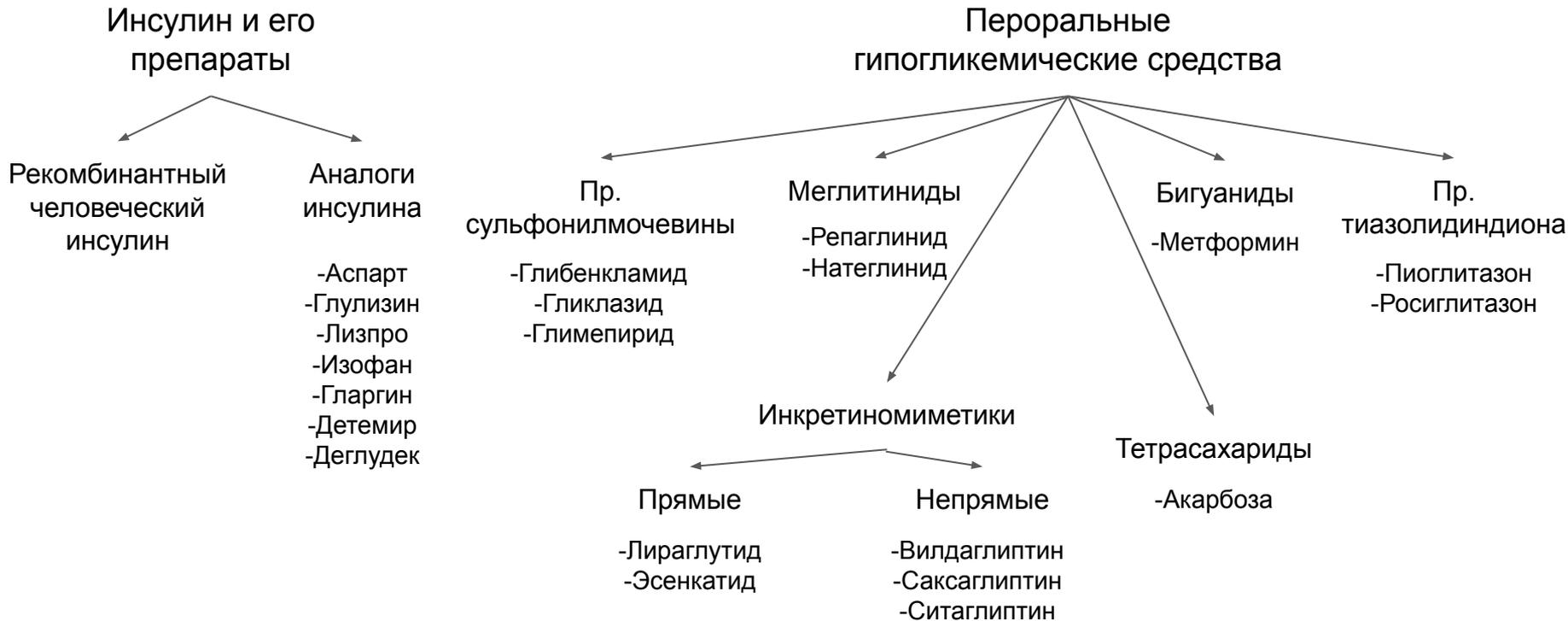


Путь, опосредующий эффекты инсулина

Инсулин воздействует на тирозин-киназный рецептор, который через каскад реакций фосфорилирования активирует протеинкиназы В и С, опосредующие дальнейший эффект



Классификация гипогликемических средств



Классификация препаратов инсулина по скорости действия

Тип инсулина	Препарат	Параметры действия		
		Начало	Пик	Продолжительность
Ультракороткого действия	Инсулин аспарт (НовоРапид) Инсулин лизпро (Хумалог) Инсулин глулизин (Апидра)	10–20 мин	1–3 ч	3–5 ч
Короткого действия	Инсулин растворимый (Актрапид НМ, Хумулин R)	30–45 мин	1–4 ч	6–8 ч
Средней продолжительности действия	Инсулин-изофан (Хумулин НПХ, Протафан НМ)	1–2 ч	4–12 ч	16–20 ч
То же, но с быстрым началом действия (двухфазные)	Инсулин двухфазный человеческий (Хумулин М ₂) Инсулин аспарт двухфазный (НовоМикс 30) Инсулин лизпро двухфазный (ХумалогМикс 25)	15–30 мин	2–12 ч	16–20 ч
Длительного действия	Инсулин гларгин (Лантус) Инсулин детемир (Левемир)	1–4 ч	4–20 ч	24–30 ч
Сверхдлительного действия	Инсулин деглудек (Тресиба)	2–6 ч	6–36 ч	42 ч и более

Производные сульфонилмочевины

Они блокируют K_{ATP} каналы β -клеток островков Лангерганса, что ведет к деполяризации мембраны, входу Ca^{++} в клетку и секреции инсулина.

Также они стимулируют секрецию соматостатина из δ -клеток, чем подавляют выработку глюкагона.

Наконец, они непосредственно потенцируют действие инсулина на ткани по неизвестным механизмам.

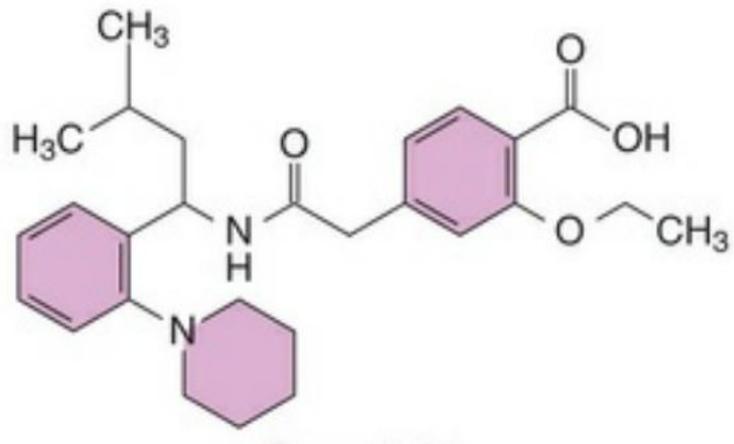
Сравнительная характеристика основных производных сульфонилмочевины

Препарат	Сравнительная гипогликемическая активность	Биодоступность, % дозы	Скорость развития эффекта, ч	Длительность гипогликемического действия, ч	Границы поддерживающих доз, мг/сут
<i>Препараты I поколения</i>					
Толбутамид	1	85–90	3–5	6–10	500–2000
<i>Препараты II поколения</i>					
Глибенкламид	100	65–85	3–5	12–24	1,25–10
Гликлазид	10	95	6–8	более 24	30–60
<i>Препараты III поколения</i>					
Глимепирид	500	100	2–3	24	1–4



Меглитиниды

Фармакологическое действие этой группы лекарственных веществ схоже с действием производных сульфонилмочевины, однако меглитиниды обладают меньшей аффинностью и быстро диссоциируют. Длительность их эффекта всего 2—3 ч, что позволяет избежать гипогликемических реакций. Применяются для профилактики постпрандиальной гипергликемии при нетяжелых формах диабета II типа.



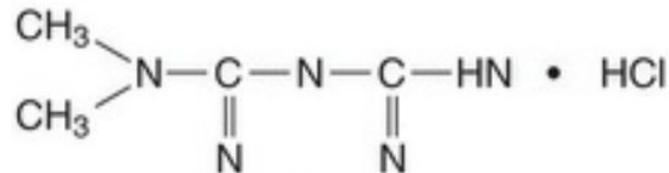
Репаглинид

Бигуаниды

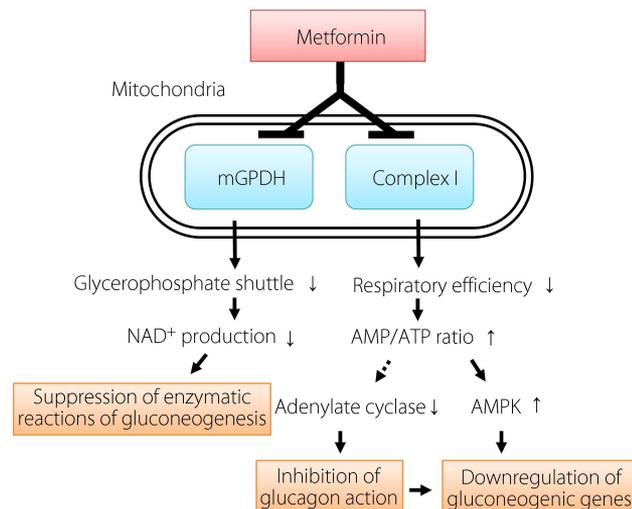
Повышают чувствительность к инсулину, в том числе и через действие на элементы сигнального пути.

Тормозят глюконеогенез в печени, а также поглощение глюкозы из углеводов пищи в кишечнике за счет ингибирования 1 комплекса цепи переноса электронов в митохондриях.

Способствует транслокации GLUT4 к клеточной мембране.

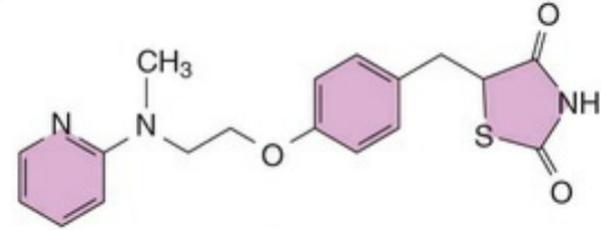


Метформин



Производные тиазолидиндиона

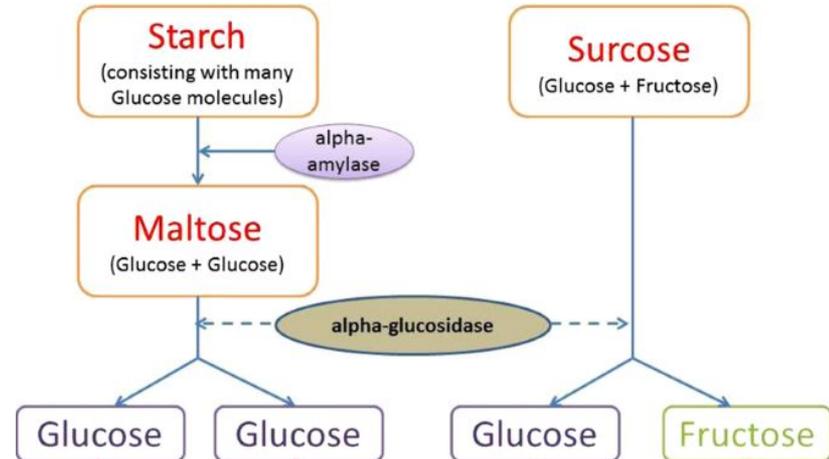
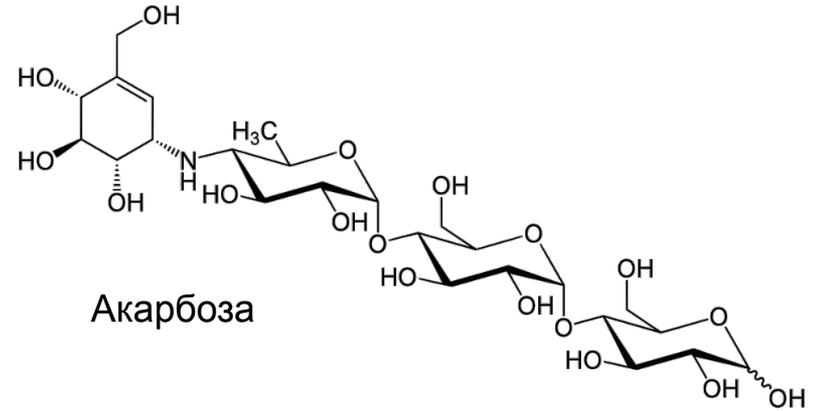
Они активируют рецептор, активируемый пероксисомным пролифератором типа γ (PPAR- γ), который экспрессируется в жировой ткани. Активация PPAR- γ приводит к диссоциации репрессоров транскрипции, привлечению активаторов транскрипции и активации инсулино-чувствительных генов. Активация PPAR- γ в адипоцитах приводит к дифференцировке клеток, облегчая использование глюкозы для синтеза глицерина и накопление триглицеридов. Концентрация инсулина в плазме падает и растет чувствительность к инсулину.



Росиглитазон

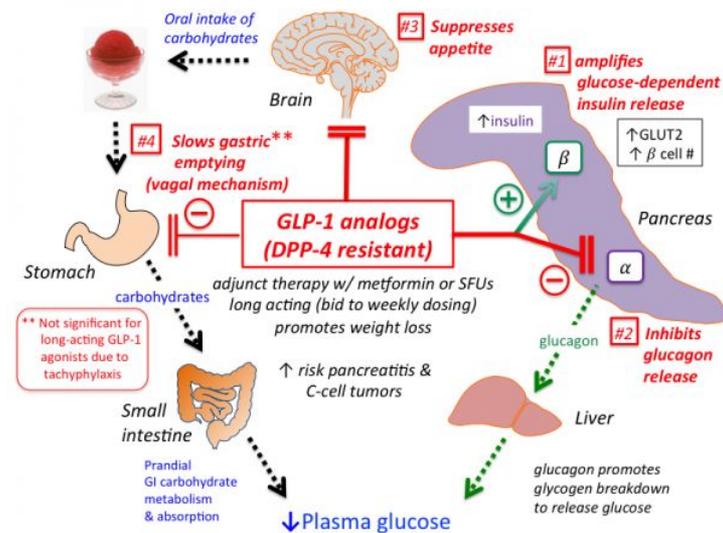
Тетрасахариды

Акарбоза и миглитол представляют собой синтетические олигосахариды, которые конкурентно ингибируют α -глюкозидазы, ферменты желудочно-кишечного тракта, разрушающие сложные углеводы. Замедляя образование моносахаридов, усваивающихся значительно легче, чем сложные углеводы, эти ингибиторы замедляют рост концентрации глюкозы в крови после еды, что приводит к снижению концентрации глюкозы в крови.



Прямые инкретиномиметики

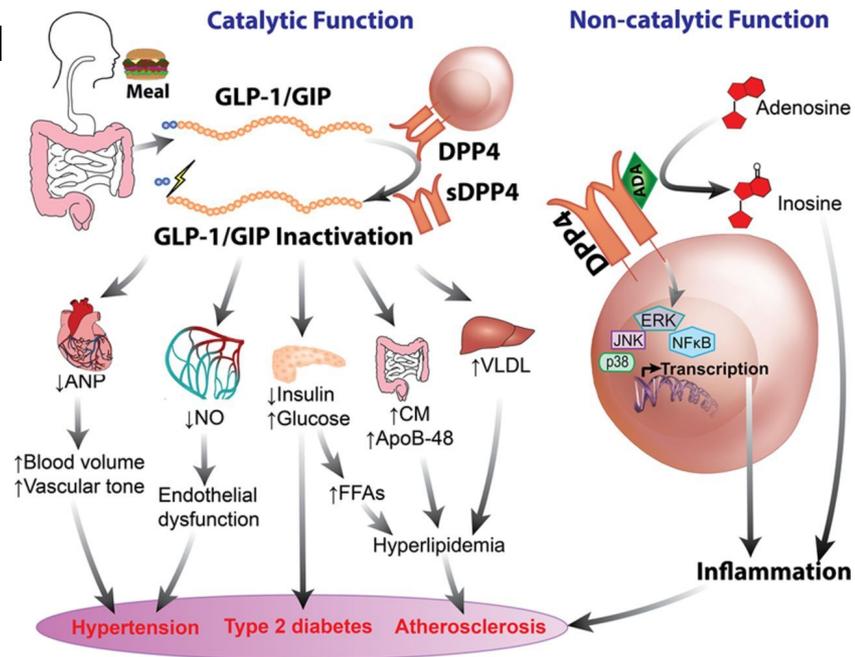
Это синтетические аналоги человеческого GLP-1. Они активируют рецепторы его на β -клетках поджелудочной железы, индуцируют синтез инсулина и усиливают реакцию на глюкозную нагрузку за счет увеличения поглощения глюкозы и внутриклеточного ответа на Ca^{++} , значительно увеличивая количество инсулина, высвобождаемого в кровь. Также снижают секрецию глюкагона α -клетками поджелудочной железы. Обладают внепанкреатическим действием, которое приводит к легкому снижению артериального давления, замедлению опорожнения желудка и усилению ощущения сытости.



Непрямые инкретиномиметики

Конкурентными ингибиторами ДПП-4, фермента, инактивирующего эндогенные инкретиновые гормоны, что приводит к увеличению в 2-3 раза уровня GIP и GLP-1 в плазме после приема пищи и натощак. В результате высвобождение инсулина увеличивается, а уровень глюкагона снижается глюкозозависимым образом.

Секреция инсулина усиливается по мере увеличения концентрации глюкозы в крови и ослабляется при ее снижении. Гипогликемию инкретиномиметики не вызывают.



А ещё есть
ингибиторы SGLT2,
но про них — в
другой раз.