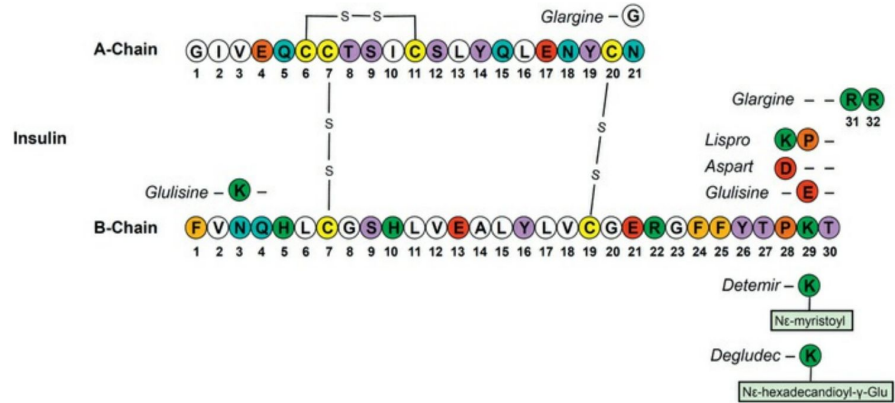


# Сахаропонижающие препараты

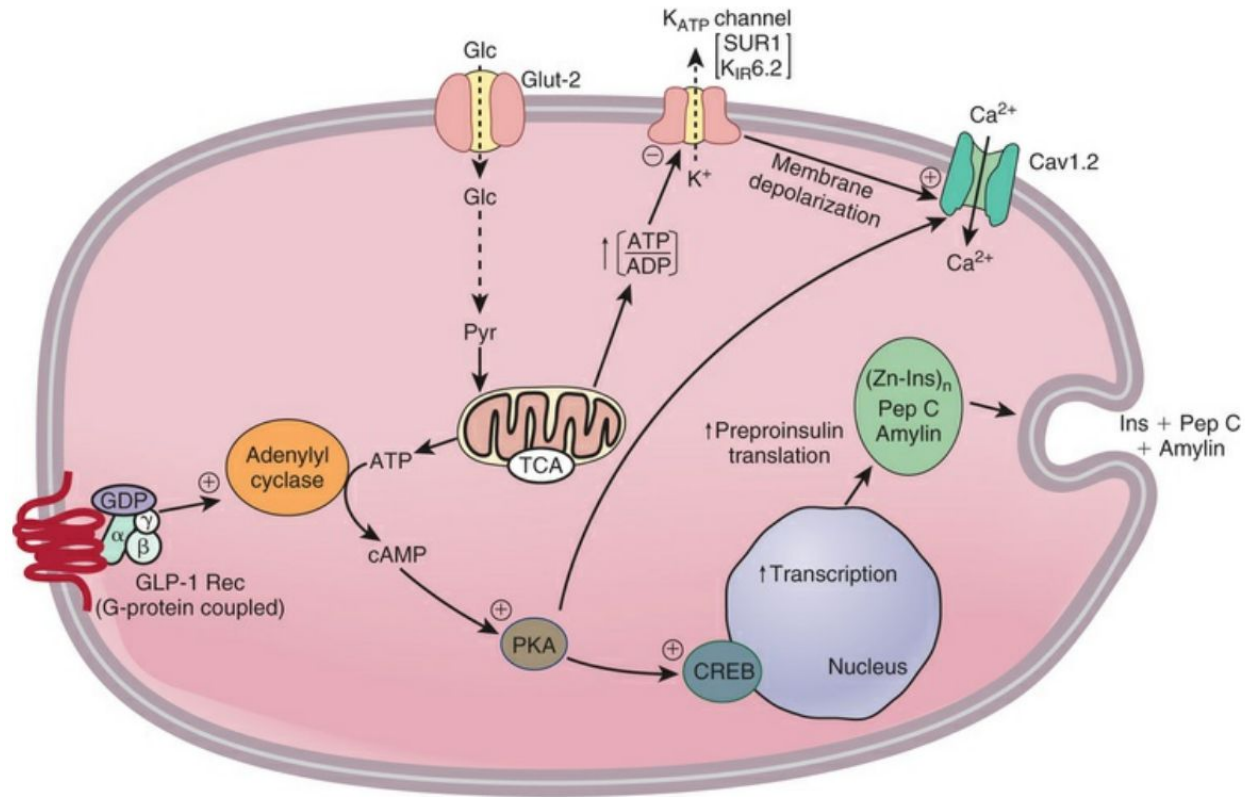
# Синтез и строение инсулина

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



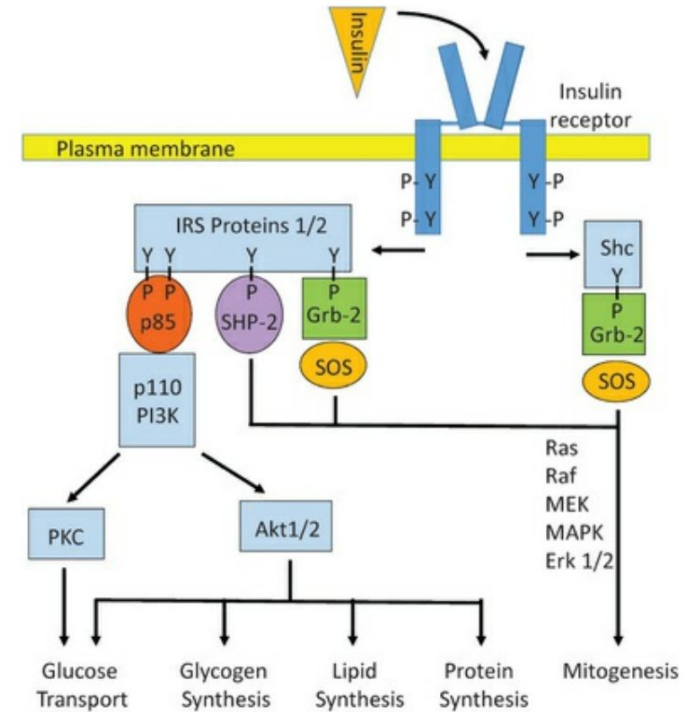
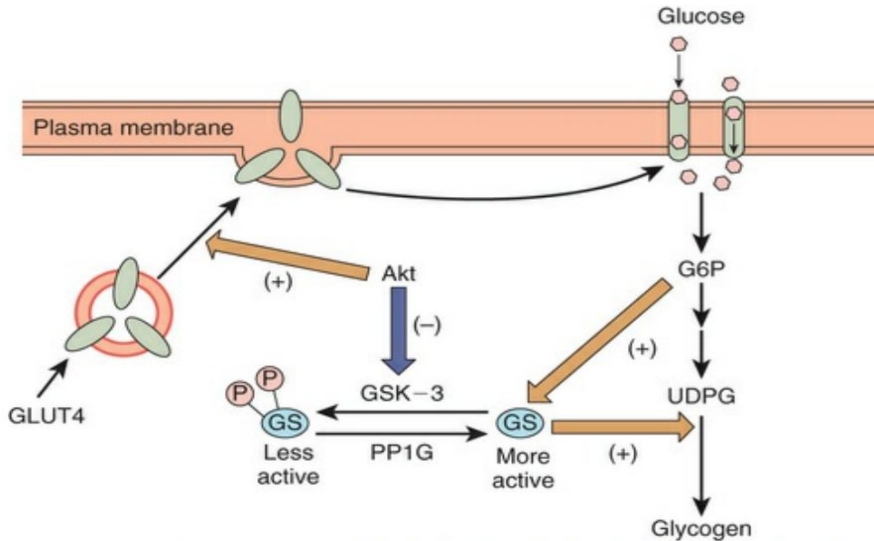
Первичная структура инсулина и отличия от его рекомбинантных форм

# Секреция инсулина

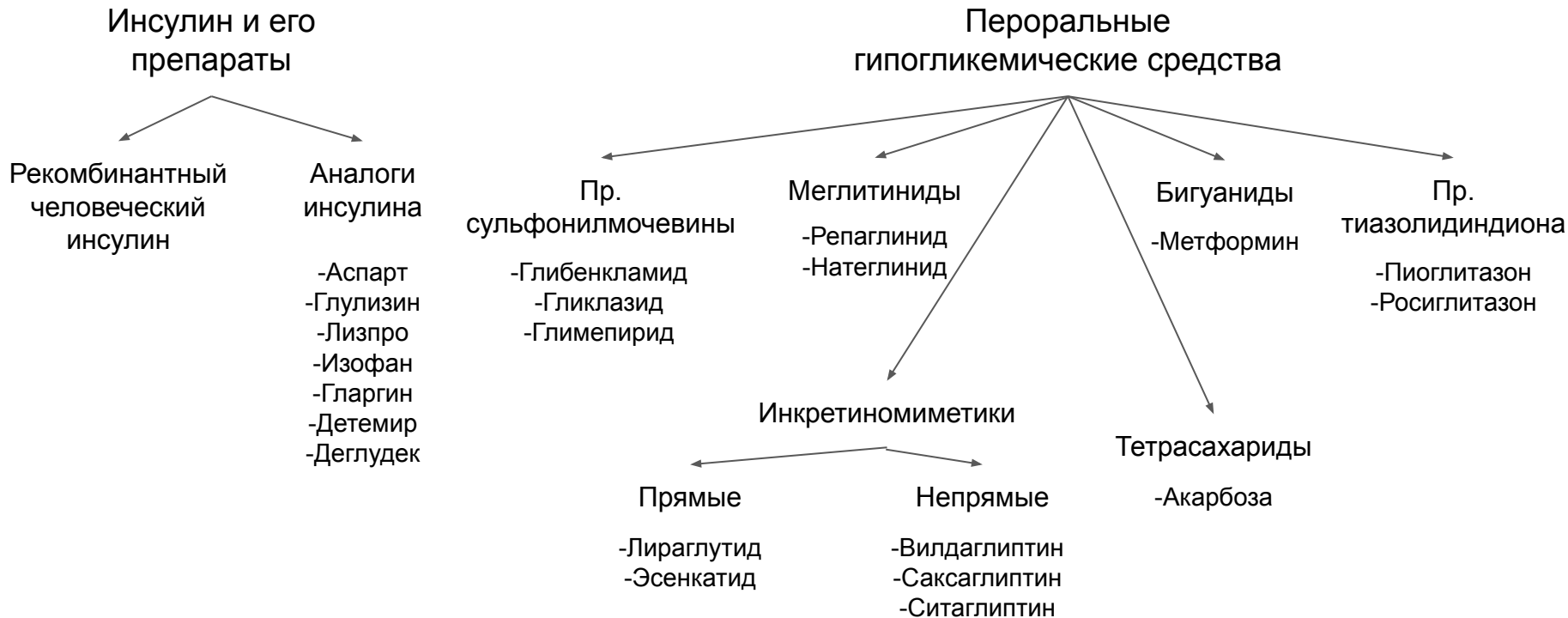


# Путь, опосредующий эффекты инсулина

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 <sub>2</sub> ) 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  $\beta$ -клеток островков Лангерганса, что ведет к деполяризации мембраны, входу  $Ca^{++}$  в клетку и секреции инсулина.

Также они стимулируют секрецию соматостатина из  $\delta$ -клеток, чем подавляют выработку глюкагона.

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

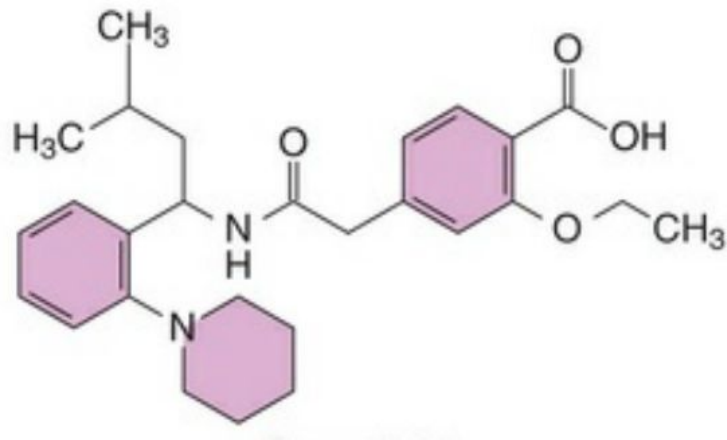
Сравнительная характеристика основных производных сульфонилмочевины

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

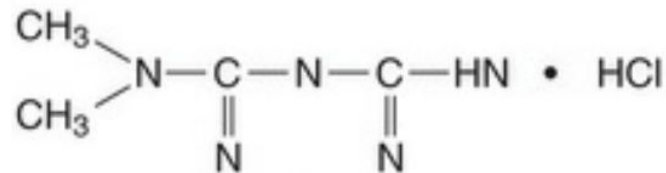


# Бигуаниды

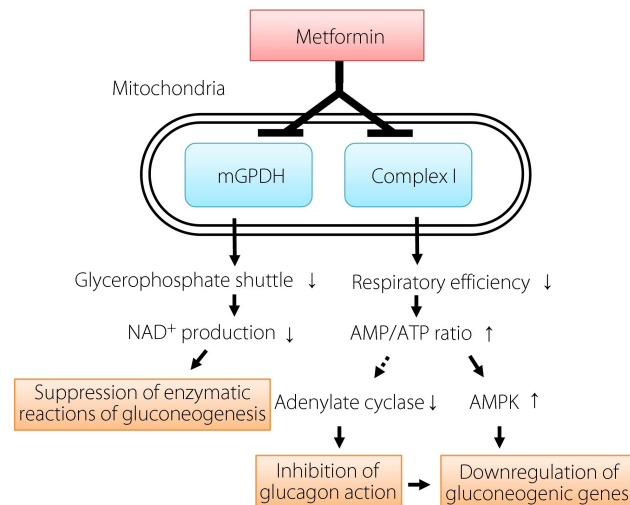
Повышают чувствительность к инсулину, в том числе и через действие на элементы сигнального пути.

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.

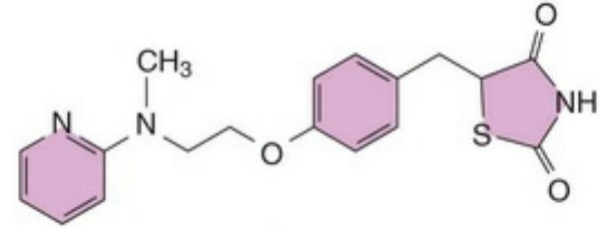


Метформин



# Производные тиазолидиндиона

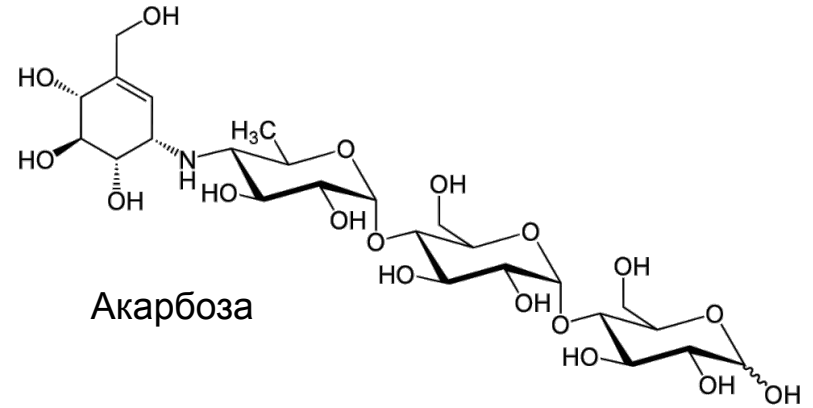
Они активируют рецептор, активируемый пероксисомным пролифератором типа  $\gamma$  (PPAR- $\gamma$ ), который экспрессируется в жировой ткани. Активация PPAR- $\gamma$  приводит к диссоциации репрессоров транскрипции, привлечению активаторов транскрипции и активации инсулино-чувствительных генов. Активация PPAR- $\gamma$  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.



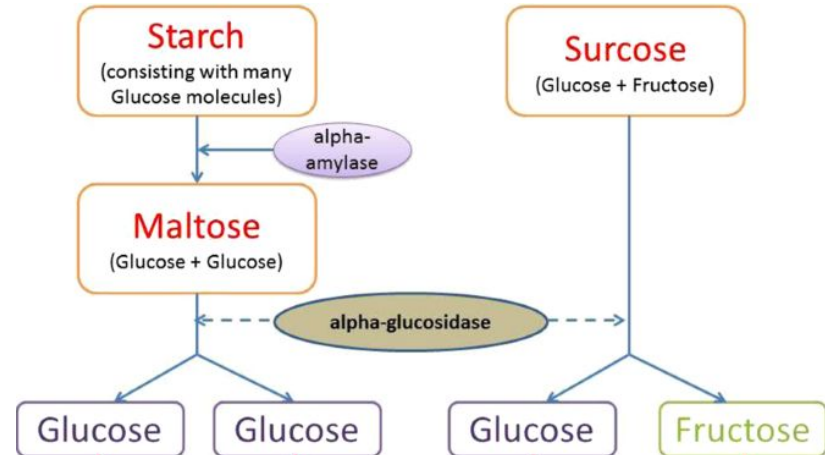
Росиглитазон

# Тетрасахариды

Акарбоза и миглитол представляют собой синтетические олигосахариды, которые конкурентно ингибируют  $\alpha$ -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.

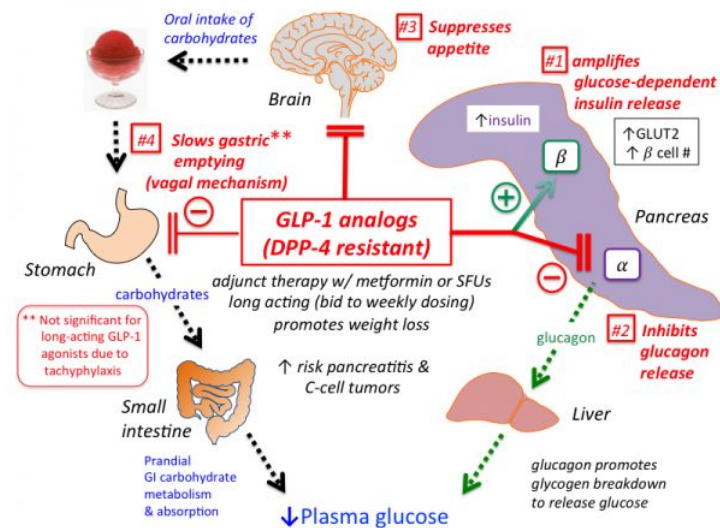


Акарбоза



# Прямые инкретиномиметики

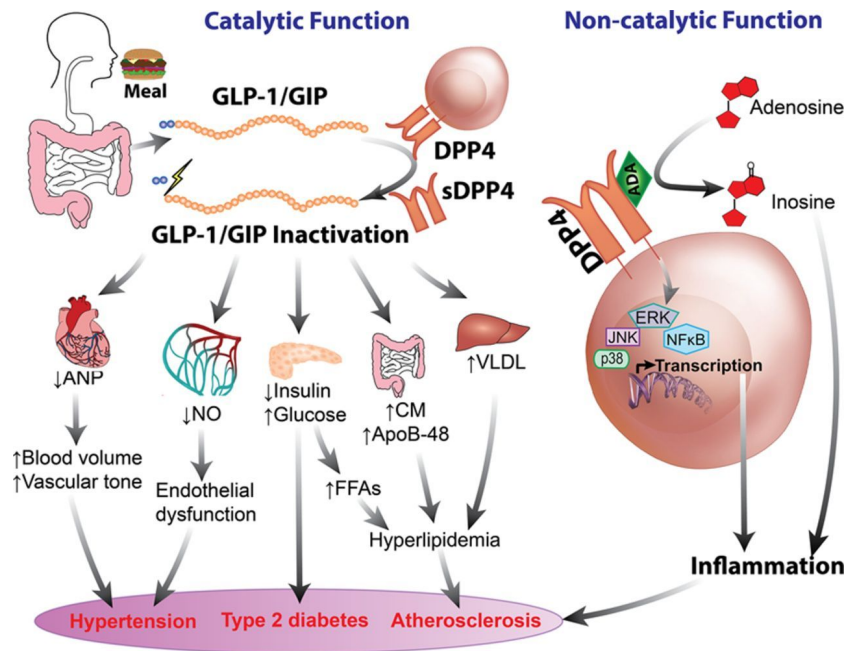
Это синтетические аналоги человеческого GLP-1. Они активируют рецепторы его на  $\beta$ -клетках поджелудочной железы, индуцируют синтез инсулина и усиливают реакцию на глюкозную нагрузку за счет увеличения поглощения глюкозы и внутриклеточного ответа на  $Ca^{++}$ , значительно увеличивая количество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



# Непрямые инкретиномиметики

Конкурентными ингибиторами DPP-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.