

Лекция № 8

**ПРОБЛЕМЫ ГОРМОНАЛЬНОЙ
РЕГУЛЯЦИИ.
СРЕДСТВА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ
САХАРНОГО ДИАБЕТА
1-го И 2-го ТИПОВ**

План

1. **Гормоны. Принципы (виды) гормональной терапии.**
2. **Регуляция гомеостаза глюкозы в организме.**
3. **Сахарный диабет.**
4. **Сахаропонижающие средства:**
 - Средства заместительной терапии (препараты инсулина).
 - Пероральные сахароснижающие препараты.

Гормоны. Принципы (виды) гормональной терапии

Гормоны — это БАВ (белки, пептиды, произв. АМК, стероиды), вырабатываемые клетками эндокринной системы, координирующие процессы роста, размножения и обмена веществ.

Термин гормон (греч. **hormao** — приводить в движение, побуждать) ввел в 1905 г. англо-американский физиолог Эрнест Старлинг на 1-ой в истории лекции по эндокринологии в Королевском колледже врачей Лондона.

Эндокринная система (представлена 2 частями):

1. **Гландулярная эндокринная система** — включает в себя «классические» железы внутренней секреции: гипоталамус (его секреторные ядра), гипофиз, эпифиз, надпочечники, щитовидную и паращитовидные железы, островковую часть поджелудочной железы, половые железы, вилочковую железу (тимус) и плаценту (временная железа).
2. **Диффузная эндокринная система** (АПУД-система) — *система захвата предшественников аминов и их декарбоксилирования* — это диффузные скопления клеток, локализующиеся в различных органах и тканях (сердце, печень, почки, желудок, кишечник, лимфоциты и т.д.). Локальные (местные) гормоны (паракринные гормоны + аутокоиды или аутокринные гормоны — действующие на ту же клетку, где синтезируются).

ПРИНЦИПЫ (ВИДЫ) ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ

1. **Заместительная терапия** — введение извне препарата гормона при несостоятельности железы.
2. **Стимуляция функции периферических желез** — применение препаратов:
 - ▶ релизинг-гормонов гипоталамуса (РГп);
 - ▶ тропных гормонов передней доли гипофиза (ТГф);
 - ▶ блокаторов специфических рецепторов гипоталамо-гипофизарной системы.
3. **Подавление функции периферических желез:**
 - ▶ угнетение синтеза гормона в самой железе;
 - ▶ стимуляция специфических рецепторов гипоталамо-гипофизарной системы;
 - ▶ блок рецепторов в органах — мишенях.
4. **Патогенетическая терапия** (негормональная) — при кровотечении, воспалении, аллергии, шоке, остеопорозе.

Регуляция гомеостаза глюкозы в организме

Регуляция гомеостаза глюкозы в организме осуществляется:

1. **Гормонами поджелудочной железы (ПЖ):**
 - ▶ инсулином;
 - ▶ глюкагоном.
2. **Гормонами-инкретинами** (глюкозозависимый инсулиотропный полипептид (ГИП) и глюкагоноподобный пептид-1 (ГПП-1)), вырабатываемые в кишечнике в ответ на прием пищи:
 - ▶ ↑ высвобождение **инсулина** β -клетками и ↓ продукцию **глюкагона** α -клетками ПЖ в ответ на ↑ глюкозы крови;
 - ▶ ↑ концентрацию инсулина → ↑ утилизации глюкозы периферическими тканями;
 - ▶ ↓ высвобождение глюкозы печенью.
3. Симпатической н.с. (альфа- $_2$ -АР) — ↓ выделение инсулина.
4. Парасимпатической н.с. (M_3 -ХР) — ↑ выделение инсулина.

Сахарный диабет

Сахарный диабет — группа метаболических нарушений, характеризующихся гипергликемией, которая является результатом дефектов секреции инсулина, действия инсулина или сочетание обоих этих факторов.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА

- ▶ В структуре эндокринной патологии — 50% это сахарный диабет.
- ▶ В структуре общего числа больных в возрасте до 16 лет — 3–5% сахарный диабет.
- ▶ До 30 лет — 7–9% СД.
- ▶ До 50 лет — 46,7% СД.
- ▶ Старше 50 лет — 76% СД.

ТИПЫ САХАРНОГО ДИАБЕТА

1. **Сахарный диабет I типа** (абсолютная инсулиновая недостаточность из-за деструкции β -клеток ПЖ. ПЖ теряет способность вырабатывать инсулин — требуются регулярные инъекции инсулина):
 - ▶ Иммуно-опосредованный диабет (ADA) или аутоиммунный.
 - ▶ Идиопатический.
2. **Сахарный диабет II типа** (относительная инсулиновая недостаточность — резистентность тканей к инсулину, секреторный дефект с инсулиновой резистент-

ностью или без нее. Повышена устойчивость тканей-мишеней к действию инсулина. ПЖ не может производить достаточно инсулина, чтобы ее преодолеть).

3. **Другие специфические типы диабета:**

- ▶ Диабет, индуцированный лекарствами или токсическими веществами.
- ▶ Гестационный сахарный диабет — во время беременности потребность в инсулине возрастает. ПЖ не справляется с повышенной нагрузкой, и поэтому сахар в крови растет.

ДИАБЕТ 1 И 2 ТИПА – ЧЕМ ОНИ ОТЛИЧАЮТСЯ

При диабете 1 типа в организме развивается дефицит инсулина. Причина — иммунная система атакует и уничтожает бета-клетки поджелудочной железы, которые вырабатывают инсулин. В большинстве случаев сахарный диабет 1 типа возникает у детей или у молодых людей в возрасте до 35 лет. Хотя бывает еще аутоиммунный диабет в легкой форме у людей среднего и пожилого возраста. Он называется LADA диабет. Врачи часто путают его с диабетом 2 типа и лечат неправильно.

Диабет 2 типа не является аутоиммунным заболеванием. Обычно он развивается у людей старше 40 лет, страдающих ожирением, а также у пожилых. В медицинских журналах были описаны случаи диабета 2 типа у тучных подростков, но это редкие исключения. Причина заболевания — нездоровый образ жизни, питание рафинированными углеводами и отсутствие физических нагрузок. Генетика тоже играет свою роль, но от диабета 2 типа можно защититься на 100%, если питаться здоровой пищей и заниматься физкультурой. А для диабета 1 типа надежных методов профилактики не существует.

Сахарный диабет — это тяжелое хроническое заболевание, нарушение обмена глюкозы — в крови повышается сахар. Это вызывает характерные симптомы.

Острые симптомы:

- ▶ сильная жажда; сухость во рту;
- ▶ частые позывы к мочеиспусканию, в т.ч. по ночам;
- ▶ неутолимый голод и при этом необъяснимое похудение;
- ▶ раздражительность, истерики, колебания настроения;
- ▶ утомляемость, слабость; расплывчатое зрение;
- ▶ ребенок может потеть во время сна;
- ▶ у женщин — грибковые вагинальные инфекции (молочница), которые с трудом поддаются лечению.

К сожалению, в большинстве случаев больные диабетом 1 типа и их близкие игнорируют перечисленные симптомы до тех пор, пока не разовьется кетоацидоз. Это острое осложнение, которое требует **неотложной медицинской помощи**.

СИМПТОМЫ ДИАБЕТИЧЕСКОГО КЕТОАЦИДОЗА

Усиление симптомов диабета:

- ▶ Жажды и полиурии (увеличение количества мочи).
- ▶ Боли в животе, схваткообразные, вокруг пупка или справа в подреберье.
- ▶ Тошнота, рвота, снижение аппетита.
- ▶ Слабость, головная боль, головокружение, нарушение зрения.
- ▶ Вид больного: кожа и губы сухие, трещины в углах рта и на губах, на скулах — румянец («диабетический румянец»).
- ▶ Частое глубокое дыхание.
- ▶ Запах ацетона изо рта!

Прекома. Характерны следующие симптомы:

- ▶ Усиление всех симптомов.
- ▶ Рвота неукротимая, с примесью крови («рвота кофейной гущей»).
- ▶ Кожа сухая, дряблая, бледная с серым оттенком. Губы и язык покрыты коричневым налетом.
- ▶ Боли в животе очень сильные, картина острого живота.
- ▶ Отсутствие стула.
- ▶ Нарушение сердечной деятельности и дыхания.

Диабетическая кома. Характерны следующие симптомы:

- ▶ Больной без сознания.
- ▶ Мочи нет.
- ▶ Рвоты нет.
- ▶ Выраженные расстройства кровообращения и дыхания.
- ▶ Необходима экстренная помощь в отделении реанимации.

Однако настоящая опасность СД1 — не острые симптомы, а хронические осложнения. Осложнения развиваются при сахарном диабете как 1 типа, так и 2-го, приводят к значительному снижению качества жизни и инвалидизации больного. Это заболевание чаще начинается в возрасте до 35 лет. Чем позже оно проявляется, тем легче протекает.

ОСЛОЖНЕНИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА

1. Жировое перерождение печени. Увеличенная, плотная печень, нарушение оттока желчи (дискинезия желчевыводящих путей).
2. Диабетическая ангиопатия (патология мелких сосудов). На начальных стадиях процесс при адекватной терапии обратим. Обычно первые признаки проявляются через 15–20 лет после начала болезни, но при плохой компенсации и сниженном контроле над состоянием ребенка — раньше, через 3–5 лет.

Проявления ангиопатии:

- ▶ Изменения сосудов сетчатки глаза (диабетическая ретинопатия). У больного снижается зрение, заканчивается отслойкой сетчатки и слепотой.
 - ▶ Изменение сосудов почек (диабетическая нефропатия). Приводит к развитию почечной недостаточности.
 - ▶ Изменение мелких сосудов нижних конечностей. Нарушается кровоснабжение ног (в первую очередь стоп — диабетическая стопа). Характерно появление трофических язв, болей при физической нагрузке, похолодание стоп. В тяжелых случаях развивается гангрена (у детей не бывает, в основном у пожилых людей, длительно страдающих диабетом).
 - ▶ Изменения сосудов головного мозга с развитием диабетической энцефалопатии (эмоциональные, интеллектуальные и психические расстройства).
 - ▶ Изменение мелких сосудов в других органах и тканях (кишечнике, суставах и др.) с соответствующей симптоматикой.
3. Полинейропатия. Поражение периферических нервов. Характеризуется снижением чувствительности и слабости в конечностях, нарушается походка.

Сахаропонижающие средства

Принципы лечения сахарного диабета 1-го и 2-го типов различны.

Лечение инсулинозависимого сахарного диабета 1-го типа:

Ведущими направлениями в терапии диабета 1-го типа являются диета, введение препаратов инсулина и профилактика или лечение осложнений болезни. Огромную роль в терапии и в дальнейшей судьбе пациента играет самоконтроль.

Лечение инсулиннезависимого сахарного диабета 2-го типа:

- ▶ Лечение основного заболевания, спровоцировавшего появление сахарного диабета (ожирение и другие эндокринологические расстройства).
- ▶ Строгое соблюдение диеты.
- ▶ Физическая нагрузка.
- ▶ Сахароснижающие препараты, сейчас их выпускается большое количество. В выборе средства доверьтесь врачу.
- ▶ Препараты инсулина.

СРЕДСТВА ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ (ПРЕПАРАТЫ ИНСУЛИНА)

В 1923 году присуждена Нобелевская премия по медицине и физиологии за открытие и применение ИНСУЛИНА (Ф.Г. Бантинг, Дж. Р. Маклеод).

Выпускаются различные препараты инсулина.

КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕПАРАТОВ ИНСУЛИНОВ

В зависимости от технологии получения различают:

- ▶ Инсулины **животного происхождения** (главным образом препараты свиного инсулина, свиной нейтральный монопиковый — МС). Бычий и свиной инсулины отличаются от человеческого, и поэтому часто вызывали аллергические реакции. На сегодняшний день инсулин животных больше не используется.
- ▶ Препараты **инсулина человека полусинтетические** (получают из свиного инсулина методом ферментативной трансформации).
- ▶ Препараты **инсулина человека генно-инженерные** (ДНК — рекомбинантные). В 1978 году ученым впервые удалось с помощью методов генной инженерии «заставить» кишечную палочку — *Escherichia coli* производить человеческий инсулин. В 1982 году американская фирма Genentech начала его массовую продажу.

По степени очистки выделяют инсулины:

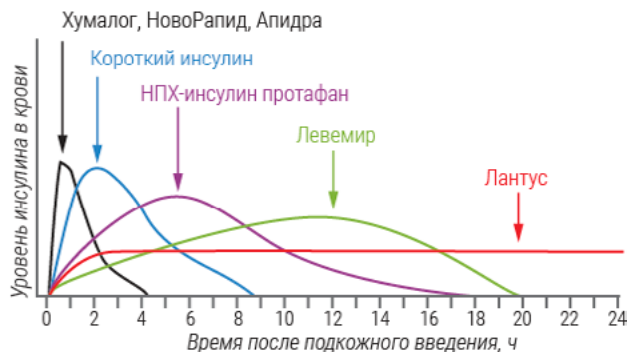
- ▶ **Обычный** (очистка кристаллизацией).
- ▶ **Монопиковый** или высокоочищенный (с помощью гелевой хроматографии).
- ▶ **Монокомпонентный** (очистка с помощью ионообменной хроматографии) — свиной монокомпонентный МС.

Препараты инсулина делят по и основному признаку — в течение какого времени они снижают сахар в крови после инъекции:

- ▶ В конце 1990-х годов появились **ультракороткие аналоги инсулина**. Они вступили в конкуренцию с коротким человеческим инсулином — действуют мощнее и быстрее.
- ▶ **Короткие** — более медленные и плавные, чем ультракороткие. Если пациент придерживается низко-углеводной диеты для лечения диабета 1 или 2 типа, то человеческий короткий инсулин подходит лучше, чем аналоги инсулина ультракороткого действия.
- ▶ Средней продолжительности действия («средние — протафан»).
- ▶ Длительного действия (продленные) — это не просто человеческий инсулин, а его аналоги, т.е. измененные, улучшенные, по сравнению с настоящим человеческим инсулином. Аналоги инсулина пролонгированного действия действуют долго, не имеют пика, поддерживают стабильную концентрацию инсулина в крови, а также реже вызывают аллергию.

Вид инсулина	Международное название	Торговое название	Начало	Пик	Длительность
Ультракороткого действия конец 1990 г. (аналоги инсулина человека)	Лизпро	Хумалог («Эли Лил-ли», США)	Через 5–15 мин.	Через 1–2 ч	3–5 часов
	Аспарт	НовоРапид («НовоНордиск», Дания).			
	Глулизин	Апидра ^{+2–8°С}			
Короткого действия	Инсулин растворимый человеческий генно-инженерный	Актрапид НМ Актрапид МС («НовоНордиск», Дания) ХумулинРегулар («Эли Лил-ли», США) Инсуман Рапид («Хёхст», Германия). Биосулин Р, Максирапид «ВО-С», (Россия)	Через 20–30 мин.	Через 2–4 ч	5–6 часов
Средней продолжительности действия (НПХ-инсулин)	Изофан-инсулин человеческий генно-инженерный	Протафан НМ, Ультратард НМ («НовоНордиск», Дания). Хумулин НПХ («Эли Лили», США). Инсуман Базал («Хёхст», Германия). Биосулин Н, Ультраленте «ВО-С» (Россия) Инсуран НПХ	Через 2 часа	Через 6–10 ч	12–16 часов
Длительного действия – продленные аналоги инсулина человека с 2000 г.	Гларгин детемир	Лантус ^{+2–8°С} Левемир ^{+2–8°С}	Через 1–2 часа	Не выражен	До 24 часов

Как действуют разные виды инсулина



Инсулин гларгин (Лантус) (выраженного пика д-я нет, не вызывает гипогликемий).

Правила использования и хранения препаратов инсулина:

1. Подбором дозы препарата и кратности его введения занимается исключительно врач-эндокринолог.
2. Инсулин традиционно вводится в виде подкожной инъекции. Места инъекций время от времени меняют: плечо, бедро, ягодицы, передняя брюшная стенка. Техникoй проведения инъекций должны овладеть родители ребенка, потому что больному малышу уколы будут делать они. Как только ребенок вырос и осознал свою ответственность, родителям нужно ограничить свое стремление к чрезмерной опеке. Дети после 10–12 лет могут вводить себе инсулин самостоятельно.
3. При лечении инсулином производится обязательный контроль сахара крови. У ребенка должен быть свой собственный индивидуальный глюкометр — аппарат для измерения уровня глюкозы в крови.
4. После введения инсулина больной обязательно должен поесть через некоторое время, в противном случае у него может развиваться гипогликемическая кома в ответ на резкое снижение уровня сахара в крови (см. ниже). Через какое время после укола нужно есть, зависит от вводимого препарата. Обычно этот срок указан на упаковке лекарства или сообщается врачом.
5. Инсулин хранят в дверце холодильника. Препарат портится при температуре хранения выше 40°C и после замораживания. Если вы отправляетесь в длительное путешествие — берите с собой инсулин в специальном контейнере для

хранения. Так же инсулин не любит резких перепадов температур и прямых солнечных лучей.

6. Нельзя использовать инсулин:
 - ▶ С истекшим сроком годности.
 - ▶ С осадком, помутневший, с изменившимся цветом. Инсулин короткого действия должен быть прозрачным и бесцветным, продленного — непрозрачным или становиться таковым после взбалтывания.
 - ▶ Размороженный.
 - ▶ Хранившийся в открытом флаконе или картридже свыше 30 дней.
7. При введении инсулина придерживайтесь правил антисептики: игла должна быть стерильная и индивидуальная, место укола — обработано спиртом.

ИНСУЛИН (МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ)

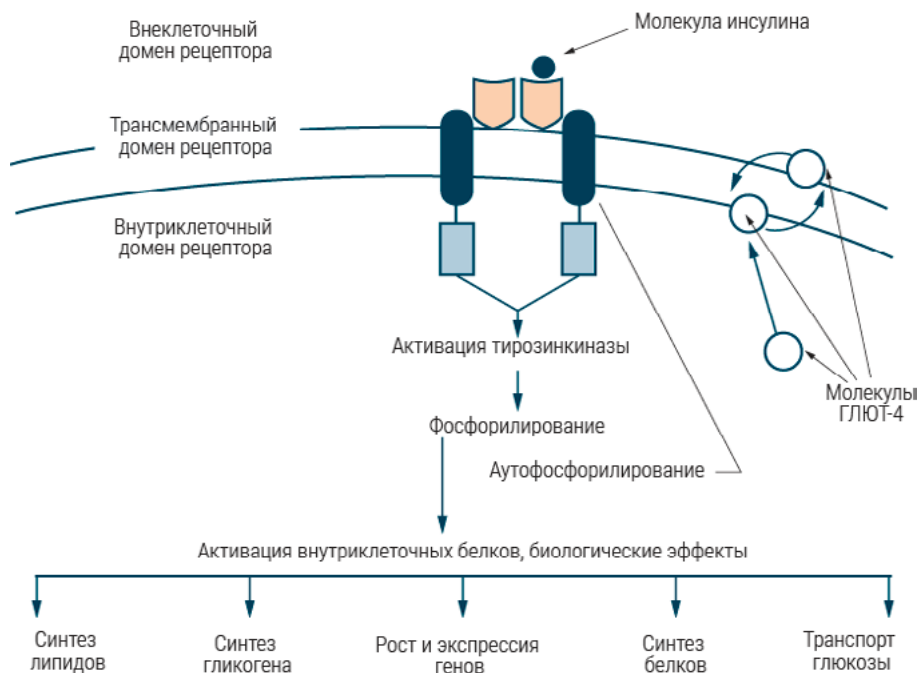
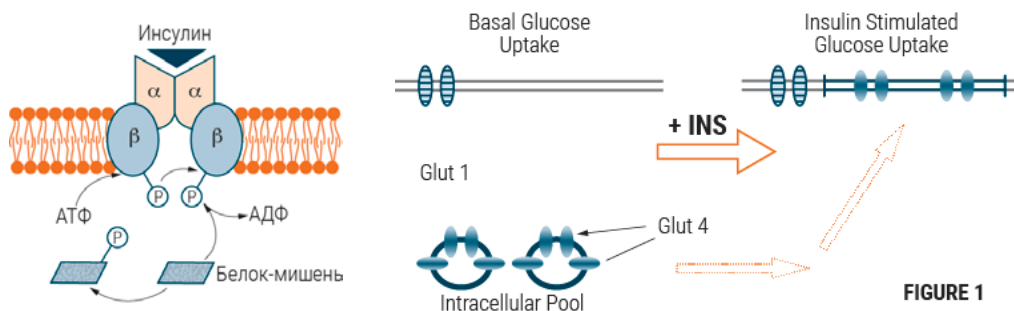
Инсулиновые рецепторы состоят из 2α - (имеют центры связывания инсулина) и 2β — (трансмембранный домен с тирозинкиназной (ТК) активностью) субъединиц:

1. Связывание молекулы инсулина с α -субъединицами гликопротеинового рецептора на клеточной мембране → фосфорилирование ТК (β -субъединицы рецептора) и активация рецептора инсулина.
2. Активированный рецептор инсулина запускает каскад биохимических реакций. Первой из таких реакций является фосфорилирование четырех белков, называемых субстратами рецептора инсулина — IRS-1, IRS-2, IRS-3 и IRS-4 (insulin receptor substrate).
3. Передача сигнала внутрь клетки с последующей активацией системы киназ и перемещением GLUT-4 в клеточную мембрану.
4. При участии GLUT-4 глюкоза транспортируется в клетку по градиенту концентрации без затраты энергии.
5. В почках транспорт глюкозы осуществляется против градиента концентрации и требует энергии. В настоящее время известны 8 транспортеров глюкозы (GLUT 1-8).

Метаболические эффекты инсулина:

- ▶ уменьшает уровень глюкозы в крови и моче в 20–40 раз;
- ▶ ускоряет транспорт глюкозы в клетки;
- ▶ стимулирует гликогенез — 1 ЕД введенного подкожно инсулина способствует усвоению (переводит в гликоген) 4 г глюкозы!
- ▶ тормозит гликогенолиз;
- ▶ депонирование глюкозы в виде гликогена;
- ▶ подавляет активность внутриклеточной липазы;

- ▶ стимуляция синтеза ТГ и образование проатерогенных ЛПОНП!
- ▶ тормозит превращен. ЖК и аминокислот в кетокислоты, превращение аминокислот в глюкозу;
- ▶ ликвидирует ацидоз и образование кетоновых тел;
- ▶ стимулирует транспорт в мышцы аминокислот и синтез белка активирует синтез белка;
- ▶ ликвидирует ацидоз и образование кетоновых тел.



ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ ИНСУЛИНА

► СД I типа!!!

- Тяжелые формы СД II типа, в т.ч. при устойчивости к пероральным гипогликемическим средствам (если вовремя начать лечиться уколами инсулина, то при диабете 2 типа повышается шанс, что можно будет со временем отказаться от них без вреда для здоровья). Бета-клетки — это те, которые вырабатывают инсулин. Они массово погибают, если им приходится работать с повышенной нагрузкой. Также их убивает глюкозотоксичность, т. е. хронически повышенный сахар в крови. Предполагается, что на ранних стадиях диабета 1 или 2 типа часть бета-клеток уже погибли, часть — ослаблены и вот-вот погибнут, и лишь немногие из них все еще нормально работают. Так вот, инъекции инсулина снимают нагрузку с бета-клеток. Также вы нормализуете свой сахар в крови с помощью низко-углеводной диеты. В таких благоприятных условиях многие из ваших бета-клеток выживут и продолжат вырабатывать инсулин. Шансы на это высокие, если начать выполнять программу лечения диабета 2 типа или программу лечения диабета 1 типа вовремя, на ранних стадиях.
- При тяжелых сопутствующих заболеваниях.
- При подготовке к оперативным вмешательствам.
- При диабете у беременных.
- Диабетической коме.

Биологическая активность и дозы инсулина измеряются в единицах (ЕД).

На инсулиновых шприцах шкала нанесена в ЕД!!!

- 1 ЕД разных видов инсулина примерно одинаково ↓ сахар в крови у больного диабетом, в среднем, на 2,0 ммоль/л.
- 1 ХЕ (хлебная единица продуктов) повышает его на 2,2 ммоль/л.
- Исключением являются ультракороткие виды инсулина!!!
- Лизпро (Хумалог) примерно в 2,5 раза сильнее, чем короткие виды инсулина.
- Аспарт (НовоРapid) и Глулизин (Апидра) — в 1,5 раза сильнее.

ДОЗИРОВКА

Доза определяется индивидуально:

- по уровню сахара в крови ($4,0 = 1$ ЕД);
- по уровню сахара в моче ($4,0 = 1$ ЕД);
- по массе тела ($0,5$ ЕД/кг). При дневной дозе, превышающей $0,6$ ЕД/кг массы тела, препарат следует вводить в виде двух и более инъекций в разные места;
- по степени тяжести заболевания.

Пути введения — п/к, в/в, в/м.

Инсулиновая помпа — это маленький прибор, который носят на пояс. Из него в кровь непрерывно поступает инсулин с заданной скоростью. Инсулиновая помпа имеет длинную тонкую трубку с иглой на конце. Игла вводится под кожу, обычно в живот, и остается там непрерывно. Ее меняют раз в 3 дня. Помпа — это способ ввода инсулина, альтернативный шприцам и шприц-ручкам. Размер прибора — примерно как колода игральных карт.

Преимущество помпы — не нужно делать уколы несколько раз в сутки. Ее могут использовать взрослые, подростки и даже дети, больные диабетом 1 типа. Официально считается, что инсулиновая помпа обеспечивает лучший контроль диабета, чем традиционные шприцы. Однако она дорого стоит, и не все больные могут научиться правильно ей пользоваться. Неофициально — на сегодняшний день у помповой инсулинотерапии недостатков больше, чем преимуществ. Это даже если не принимать во внимание ее высокую цену.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ ПРЕПАРАТОВ ИНСУЛИНА

- ▶ Гипогликемия (при введении слишком высоких доз инсулина или при недостаточном поступлении алиментарных углеводов).
- ▶ Аллергические реакции.
- ▶ Задержка Na и H₂O.
- ▶ Липодистрофия на месте инъекций.
- ▶ Увеличение массы тела.
- ▶ Микроангиопатии.

ОСЛОЖНЕНИЯ ИНСУЛИНОТЕРАПИИ

Гипогликемия!!! Гипогликемическая кома. Развивается при введении повышенной дозы инсулина в сочетании с недостаточным поступлением сахара из пищи или повышенным его расходом (физическая или эмоциональная нагрузка).

Симптомы. Сначала появляется сердцебиение, дрожание конечностей, сильное чувство голода, боли в животе, потливость, слабость. Затем немотивированный плач, возбуждение, сменяющееся угнетением, потеря сознания, судороги.

Помощь. Если больной в сознании — напоить сладким чаем, дать кусочек сахара или конфетку. При потере сознания — срочно вызвать врача.

Хроническая передозировка инсулина. Случается, когда доза инсулина подобрана неправильно, чересчур завышена.

Симптомы. Повышенный аппетит, ожирение, ускорение роста и полового созревания. Признаки снижения сахара в крови, появляющиеся по утрам и ночью: голод, боли в животе, потливость, слабость, сердцебиение, дрожание конечностей, ухудшение настроения.

Помощь: пересмотреть инсулиновые дозы — задача врача.

Хроническая недостаточность инсулина. Развивается в случае неправильного подбора дозы инсулина больному или при самовольном снижении дозы.

Симптомы: задержка роста, развития, полового созревания, раннее появление осложнений (диабетическое поражение сосудов).

Помощь: пересмотреть инсулиновые дозы — задача врача.

Изменения кожи и подкожного жира в местах введения инсулина.

Профилактика: часто менять места инъекций.

ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ОСЛОЖНЕНИЙ САХАРНОГО ДИАБЕТА

Медикаментозное лечение

При поражении печени дополнительно назначают:

- ▶ Препараты, улучшающие питание и метаболизм печени (гепатопротекторы): эссенциале Н, карсил, мариол, расторопша, ЛИВ-52 и др.
- ▶ Полиненасыщенные жирные кислоты омега-3 и омега-6. Содержатся в различных БАД, рыбьем жире, масле льняного семени.
- ▶ Витамины группы В (В1, В6, В12).

При диабетической ангиопатии и полинейропатии назначают:

- ▶ Препараты, улучшающие кровоток на уровне капилляров — микроциркуляцию крови (трентал, вазонит и др.).
- ▶ Витамины: витамин Е, витамины группы В, никотиновая и фолиевая кислоты, биотин, витамин С. Поливитаминные препараты (мильгамма, нейромультивит).
- ▶ Липоевая (тиоктовая) кислота. Препараты: тиогамма, берлитион, эспапипон, тиоктацид.
- ▶ Таурин. Аминокислота, обладающая сахароснижающим действием, питает сетчатку глаза. Входит в состав препаратов: тауфон (таблетки и глазные капли), дибикор, БАД «Орто-таурин» и др.

ПЕРОРАЛЬНЫЕ САХАРОСНИЖАЮЩИЕ ПРЕПАРАТЫ

СИНТЕТИЧЕСКИЕ ПРОТИВОДИАБЕТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

Для лечения сахарного диабета 2-го типа применяют следующие группы лекарственных препаратов:

↑ секрецию инсулина (секретогены)	↓ инсулинорезистентность, продукцию Гл печенью	↓ всасывание глюкозы в ЖКТ
Пр. сульфонилмочевины I-генерации Хлорпропамид II – глибенкламид ^{НЖВЛ} , глипизид, гликлазид ^{НЖВЛ} , гликвидон III – глимепирид (амарил)	Тиазолидиндионы: пиоглитазон (актос), росиглитазон ^{НЖВЛ} (авандия)	Ингибиторы α-глюкозидазы: акарбоза (глюкобай), миглитол (диастабол), гуарем

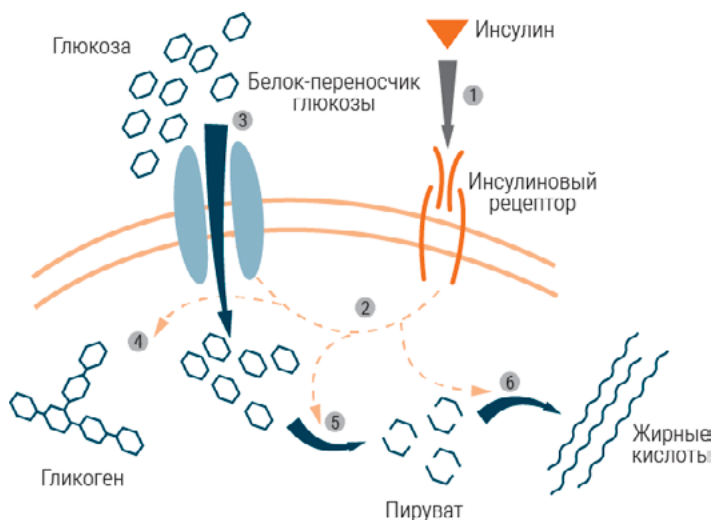
↑ секрецию инсулина (секретогены)	↓ инсулинорезистентность, продукцию Гл печенью	↓ всасывание глюкозы в ЖКТ
Меглитиниды: Репаглинид ^{НЖВЛ} (новонорм), натеглинид (старликс)	Бигуаниды: метформин ^{НЖВЛ} (буформин, сиофор, глюкофаж)	
Инкретиномиметики		
Ингибиторы ДПП-4: видалглиптин ^{НЖВЛ} (галвус), ситаглиптин ^{НЖВЛ} (янувия), саксаглиптин ^{НЖВЛ}		
Агонист ГПП-1: Эксенатид (Баета) лираглутид (виктоза)		

I СЕКРЕТОГЕНЫ.

СТИМУЛЯТОРЫ СЕКРЕЦИИ ИНСУЛИНА БЕТА-КЛЕТКАМИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Регуляция инкреции инсулина

↑ Глюкоза проникает в β-клетку ПЖ → ↑ концентрация АТФ → ↓ АТФ-зависимые К-каналы и ↑ частота открытия потенциалзависимых Ca²⁺-каналов → ↑ экзоцитоза инсулина.



Характерны побочные эффекты: прибавка веса и риск развития гипогликемических состояний.

К секретогенам относят:

- ▶ Производные сульфонилмочевины (↑ секрецию инсулина).
- ▶ I-генерации Хлорпропамид (1 р/день).
- ▶ II-генерации Глибенкламид, Глипизид, Гликвидон.
- ▶ III-генерации Глимепирид (Амарил).

МЕХАНИЗМ ГИПОГЛИКЕМИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ПРОИЗВОДНЫХ СУЛЬФОНИЛМОЧЕВИНЫ

1. ↑ выделение эндогенного инсулина β-клетками островкового аппарата блокады:
 - ▶ Блокада АТФ-зависимых K^+ каналов β-клеток.
 - ▶ Деполяризация мембран β-клеток.
 - ▶ Открытие потенциалзависимых Ca^{2+} -каналов.
 - ▶ Увеличение концентрации Ca^{2+} в клетке.
 - ▶ Стимуляция кальмодулинзависимой протеинкиназы II.
 - ▶ Экзоцитоз инсулина из β-клеток.
2. Восстанавливают **чувствительность** β-клеток к глюкозе.
3. ↑ **плотность** инсулиновых рецепторов в инсулинозависимых тканях и улучшают трансдукцию пострецепторного сигнала → способствуют потуплению глюкозы в ткани.
4. Угнетают глюконеогенез.

Показания: сахарный диабет 2-го типа в случае неэффективности диеты и физических упражнений.

Эффективность ↓ **HbA1** (гликозилированный гемоглобин) на 1,5%.

Побочное действие:

- ▶ гипогликемия;
- ▶ повышают аппетит → ↑ увеличение массы тела → назначать худым;
- ▶ со стороны ЖКТ диспепсия (тошнота, рвота), холестаз (желтуха);
- ▶ проникают через плацентарный барьер;
- ▶ имеют недостаточную селективность в отношении K^+ каналов β-клеток → могут блокировать K^+ каналы кардиомиоцитов и ангиомиоцитов → ↑ смертности от заболеваний ССС;
- ▶ агранулоцитоз, анемия (апластическая, гемолитическая);
- ▶ аллергические реакции;
- ▶ теряют эффективность через 10–12 лет (требуется временная инсулинотерапия).

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Эффект производных сульфонилмочевины усиливается:

- ▶ при вытеснении из связи с белками плазмы (НПВП, Клофибрат, СА);
- ▶ ↓ метаболизма в печени;
- ▶ ↓ эвакуации с мочой (Аллопуринол, НПВС);
- ▶ препаратами с самостоятельным сахароснижающим действием (алкоголь, бетаблокаторы, резерпин, клофелин, салицилаты).

Снижают действие производных сульфонилмочевины:

- ▶ диуретики;
- ▶ глюкокортикоиды;
- ▶ симпатомиметики;
- ▶ никотиновая и налидиксовая кислота;
- ▶ оральные контрацептивы.

МЕГЛИТИНИДЫ (глиниды)

- ▶ прандиальные регуляторы, восстанавливают раннюю фазу секреции инсулина;
- ▶ короткий латентный период (несколько секунд) и небольшая продолжительность действия (не более 30 мин.);
- ▶ не развивается длительная гиперинсулинемия;
- ▶ **натеглинид** (старликс), **репаглинид** (НовоНорм) принимают за 15 минут до приема пищи.

Механизм: блокада АТФ-зависимых калиевых каналов:

- ▶ производные бензойной кислоты, имеют специфический участок связывания на β-клетке ПЖ, отличный от других секретagogов → не истощают β –клетку;
- ▶ ↑ чувствительность β-клеток к глюкозе.

Эффективность :

- ▶ ↓ уровень глюкозы натощак на 4 ммоль/л;
- ▶ после еды — на 6 ммоль/л;
- ▶ HbA1c ↓ на 2%.

Показание: сахарный диабет 2-го типа применяют для ↓ **постпрандиальной гипергликемии** (препарат принимается непосредственно перед едой).

Преимущества:

- ▶ быстрое начало эффекта;
- ▶ физиологическая стимуляция секреции инсулин → ↓ риск гипогликемий;

- ▶ режим дозирования («прием пищи — прием препарата») → позволяет пациентам соблюдать привычный режим питания при сохранении оптимального контроля гликемии.

ИНКРЕТИНОМИМЕТИКИ

Инкретины — это гормоны пищеварительного тракта, высвобождаются в ответ на поглощение пищи и, в физиологических концентрациях, способствуют повышению содержания инсулина в зависимости от концентрации глюкозы (Гормоны кишечника, регулирующие постпрандиальное выделение инсулина поджелудочной железой).

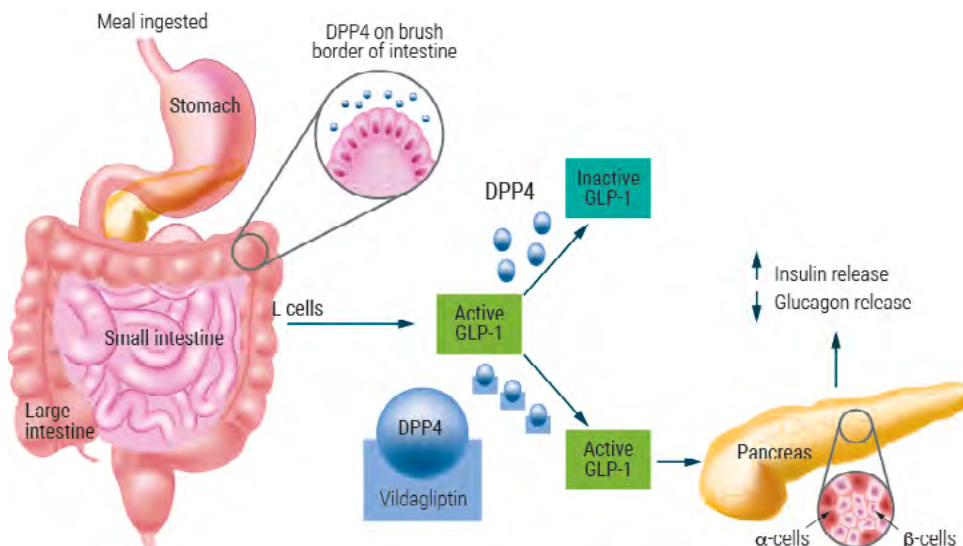
а) ИНГИБИТОРЫ ДИПЕПТИДИЛПЕПТИДАЗЫ-4

(повышают содержание инкретинов)

Глиптины: ситаглиптин (янувия), вилдаглиптин (галвус).

Механизм действия: ингибирование фермента ДПП-4 (основное действие) → ↑ стимулированную приемом пищи секрецию инкретинов и, соответственно, содержание глюкагоноподобного пептида (ГПП-1) и глюкозозависимого инсулинотропного пептида (ГИП) (требуемый эффект):

- ▶ ↑ чувствительность β -клеток к действию глюкозы → ↑ базальную секрецию инсулина;



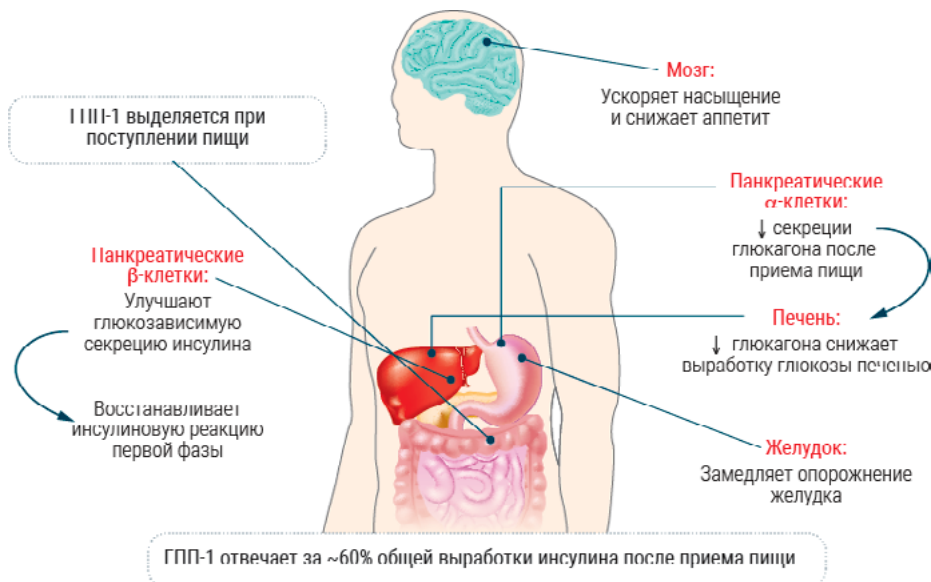
- ▶ ↓ секрецию глюкагона (ответа α-клеток на глюкозу) и продукцию глюкозы печенью;
- ▶ ↓ уровня глюкозы натощак и после приема пищи, ↓ эндогенную продукцию глюкозы;
- ▶ ↓ уровня липидов после приема пищи;
- ▶ ↓ опорожнение желудка → ↑ чувство насыщения;
- ▶ не влияют на массу тела;
- ▶ низкий риск гипогликемии.

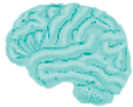
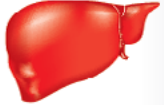
Снижает уровень гликозилированного гемоглобина и глюкозы!

Противопоказания:

- ▶ СД 1 типа.
- ▶ Диабетические комы.
- ▶ Тяжелая почечная недостаточность.
- ▶ Беременность и лактация.
- ▶ Повышенная чувствительность к препарату.

**6) АНАЛОГ ЭНДОГЕННОГО ИНКРЕТИНА – ГЛЮКАГОНОПОДОБНОГО ПЕПТИДА-1 (ГПП-1)
Эксенатид (баета), лираглутид (виктоза).**



Органы	Только у «БАЕТА®» есть 5 основных действий	Основные клинические результаты для «БАЕТА» ⁴
	Улучшает глюкозозависимую секрецию инсулина	УСТОЙЧИВЫЙ КОНТРОЛЬ HbA1c ПОТЕРЯ ВЕСА
	Восстанавливает реакцию инсулина первой фазы	
	Замедляет опорожнение желудка	НИЗКИЙ РИСК ГИПОГЛИКЕМИИ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ С МЕТ ⁺
	Снижает потребление пищи*	
	Подавляет глюкагон; снижает выработку глюкозы	

Механизм действия: взаимодействие (агонисты глюкагоноподобного пептида-1) со специфическими рецепторами ГПП-1 → ↑ цАМФ → **глюкозозависимое:**

- ▶ ↑ **секреции инсулина;**
- ▶ ↓ **секрецию глюкагона;**
- ▶ во время гипогликемии ↓ секрецию инсулина, но не подавляет секрецию глюкагона;
- ▶ небольшое ↓ опорожнения желудка;
- ▶ ↓ чувства голода.

Показаны в качестве вспомогательного средства на фоне диеты и физических упражнений для достижения гликемического контроля у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (хранение 2–8°C).

Недостатки:

- ▶ Ежедневные инъекции.
- ▶ Частые побочные эффекты со стороны ЖКТ.
- ▶ Высокая стоимость препарата.

II СЕНСИТАЙЗЕРЫ (ДЕЙСТВУЮТ НА ПЕРИФЕРИЧЕСКИЕ ТКАНИ)

Повышают чувствительность периферических тканей и органов-мишеней к инсулину. Сенсиитайзеры включают:

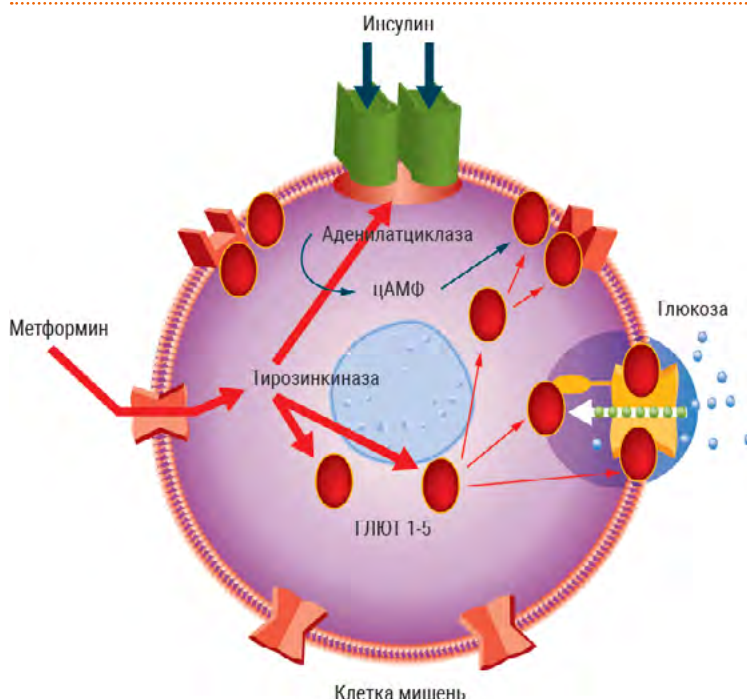
БИГУАНИДЫ

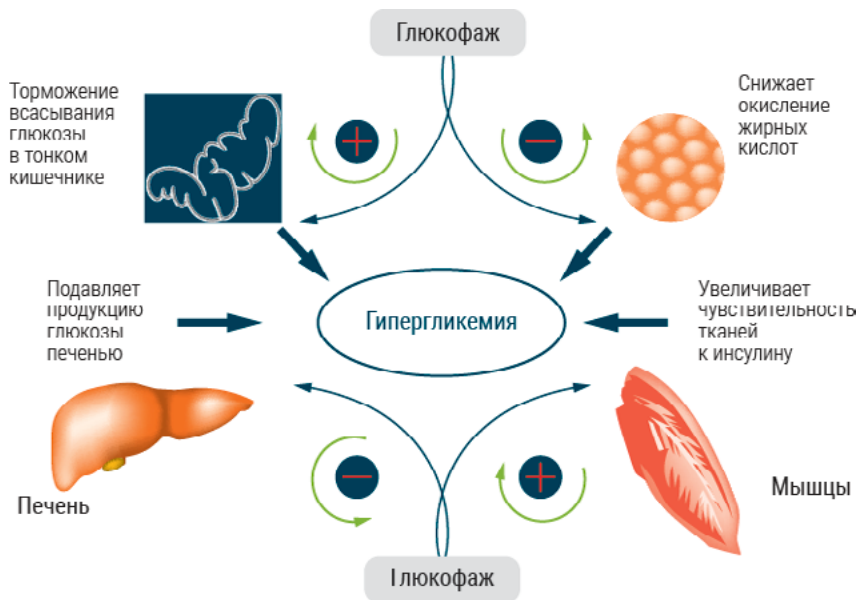
Метформин (глюкофаж, сиофор)

Точка приложения — гепатоциты, скелетные мышцы: ускоряют процесс превращения глюкозы в гликоген, тормозят глюконеогенез) (↑ глюконеогенез, чувствительность тканей — полным).

Механизм действия: стимулирует транспорт глюкозы в клетки «в обход» инсулиновых рецепторов (за счет прямой активации глюкозных транспортеров в мембранах клеток) GLUT-1 и GLUT-4:

- ▶ ↑ экспрессию транспортеров глюкозы GLUT-1 и GLUT-4 с последующим улучшением утилизации глюкозы периферическими тканями → ↓ инсулинорезистентность);





- ▶ повышает аффинитет инсулина к инсулиновым рецепторам (снижает инсулинорезистентность);
- ▶ стимулирует поглощение глюкозы скелетными мышцами, без увеличения синтеза гликогена (в отличие от инсулина);
- ▶ ↓ всасывание глюкозы в кишечнике;
- ▶ ↓ продукции (ингибирует глюконеогенез) и высвобождения глюкозы гепатоцитами;
- ▶ ↓ уровня глюкагона в крови;
- ▶ вызывает плавное сахароснижающее действие, снижает уровень ГЛ в крови, как до так и после еды;
- ▶ снижает содержание гликированного гемоглобина;
- ▶ не снижает уровень гликемии ниже нормы при монотерапии;
- ▶ усиливает действие других сахароснижающих препаратов;
- ▶ способствует уменьшению гиперлипидемии, снижает содержание ТГ (45%) и ХС ЛПНП (28%) в сыворотке крови;
- ▶ в скелетных мышцах стимулирует анаэробный гликолиз (накопление молочной кислоты!!!);
- ▶ ↓ аппетит и массу тела на 1,5 кг за год;
- ▶ улучшает текучесть крови.

Эффективность:

- ▶ Гипогликемический эффект развивается на 2–3-й день после начала приема препарата.
- ▶ Эффективность лечения оценивают не ранее 7–10-го дня от начала приема препарата.
- ▶ При монотерапии уровень **HbA1c** ↓ на 0,9–1,5%.

Бигуаниды применяют в виде монотерапии и в комбинации с СА и препаратами инсулина. В комбинации с СА и препаратами инсулина бигуаниды применяют чаще, чем в виде монотерапии.

Показание к монотерапии: среднетяжелый СД 2 типа при массе тела > 120% от идеальной, без кетоацидоза.

Побочные эффекты:

- ▶ Гастро-интестинальные расстройства (метеоризм, тошнота, металлический привкус во рту) часто встречаются в начале лечения и проходят самостоятельно.
- ▶ Лактатный ацидоз (стимулирует анаэробный гликолиз, конечным продуктом которого является молочная кислота).

Симптомы лактоацидоза: слабость, сонливость.

ТИАЗОЛИДИНДИОНЫ (ГЛИТАЗОНЫ)

Тиазолидиндионы ↑ чувствительность тканей к инсулину.

Пиоглитазон (Актос, Диаб-норм), **росиглитазон** (Авандия, Роглит) увеличивают чувствительность к инсулину путем действия на **жировую ткань**, мышцы и печень, где они увеличивают утилизацию глюкозы и снижают её синтез.

Механизм действия: Тиазолидиндионы синтетические лиганды ядерных γ -рецепторов, активируемых пролифератором пероксисом, контролируют экспрессию генов, регулирующих углеводный и липидный обмен в мышцах и жировой ткани.

- ▶ ↓ инсулинорезистентность.
- ▶ ↓ освобождение глюкозы в печени.
- ▶ Сохраняют функцию инсулинопродуцирующих клеток.
- ▶ ↓ развитие почечных осложнений и гипертонической болезни.
- ▶ Благоприятно влияют на липидный обмен.

Эффективность: Препараты этой группы снижают **HbA1c** на 0,7–1,9%.

Показания: сахарный диабет 2-го типа в случаях неэффективности диеты и физических нагрузок с преобладанием инсулинорезистентности.

Побочные эффекты:

- ▶ Головные боли, боли в мышцах, головокружение.
- ▶ Могут возникать инфекции верхних дыхательных путей, отеки, поражение зубов.
- ▶ Риск развития инфаркта миокарда, сердечной недостаточности и сердечно-сосудистой смерти.

Перед приемом лекарственных препаратов этой группы необходимо проверить функцию печени, в последующем проверять ее регулярно.

ИНГИБИТОРЫ А-ГЛЮКОЗИДАЗЫ

(действуют в тонком кишечнике ↓ всасывание глюкозы в ЖКТ)

Акарбоза (глюкобай), **миглитол** (диастабол), **гуарем**.

Механизм действия:

- ▶ Тормозят действие ферментов, расщепляющих сложные сахара в кишечнике, являются обратимыми ингибиторами:
 - ▶▶ панкреатической амилазы;
 - ▶▶ кишечной мембранносвязанной α-глюкозидазы.
- ▶ → алиментарные полисахариды не расщепляются до дисахаридов (угнетение α-амилазы), а дисахариды не расщепляются до моносахаридов (угнетение α-глюкозидазы) и, таким образом, нарушается образование и всасывание моносахаридов в кишечнике.

В случае употребления большого количества **простых углеводов** препараты неэффективны.

Препарат не воздействует на бета-клетки поджелудочной железы. Его можно сочетать с другими сахароснижающими лекарствами и инсулином.

Эффективность HbA1c ↓ на 0,5–0,8%.

Побочные эффекты:

- ▶ метеоризм (у 20–30% пациентов);
- ▶ диарея (у 3% пациентов), боли в животе.