

УДК 616.379-003.64-092-074

© Коллектив авторов

## СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ФАРМАКОТЕРАПИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА II ТИПА

*И.Р.Ковельман<sup>1</sup>, А.И.Точилкин<sup>1</sup>, Н.Ф.Беляева<sup>1</sup>, В.К.Городецкий<sup>1</sup>, В.А.Княжев<sup>2</sup>,  
С.Б.Ткаченко<sup>3</sup>, Л.Л.Семенов<sup>1</sup>, Н.В.Семенова<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>НИИ биомедицинской химии им. В.Н.Ореховича РАМН  
119121, Москва, ул. Погодинская, д.10; факс (095) 245-08-57;  
эл. почта: kovelman@ibmh.msk.su

<sup>2</sup>Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова, Москва

<sup>3</sup>Российская Академия последипломого образования, Москва.

Рассмотрены современные фармакологические подходы к лечению сахарного диабета II типа. Особое внимание уделено новым классам химических соединений, нормализующим уровень глюкозы в крови. Обсуждаются возможные механизмы их гипогликемического действия. Так, репаглинид, натеглинид и ингибиторы  $\alpha$ -глюкозидазы уменьшают постпрандиальную гипергликемию, тиазолидиндионы влияют на инсулинорезистентность, а соединения ванадия усиливают биологические эффекты инсулина.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, инсулинорезистентность, гипогликемические препараты, механизм действия.

**ВВЕДЕНИЕ.** Сахарный диабет является одной из наиболее актуальных проблем здравоохранения многих стран. В промышленно развитых странах Америки и Европы распространенность сахарного диабета достигает 5-6% и имеет тенденцию к дальнейшему повышению (особенно в возрастных группах старше 40 лет). Заболеваемость диабетом в последние годы увеличилась в США на 33% и составляет 16 миллионов больных. По данным Всемирной организации здравоохранения всего в мире насчитывается 135 млн. больных диабетом II типа, причем к 2025 году их число может возрасти до 200 - 300 миллионов [1]. В Российской Федерации на официальном учете состоит около 2 миллионов больных диабетом. Однако истинное число заболевших сахарным диабетом гораздо выше. По приведенным расчетам количество больных сахарным диабетом должно составлять около 6-8 млн. человек. Следует иметь в виду, что на одного обратившегося к врачу больного приходится 3-4 человека с повышенным уровнем глюкозы в крови, не подозревающих о наличии у них сахарного диабета [2].

Диабет - причина инвалидности и высокой смертности от сосудистых осложнений, к которым относятся инфаркт миокарда, инсульт, гангрена нижних конечностей, потеря зрения и поражение почек - нефропатия. Ежегодно почти на 5% увеличивается общее количество больных сахарным диабетом, что приводит к увеличению числа инвалидов. Для здравоохранения сахарный диабет представляет тяжелое бремя. Образно говоря, сахарный диабет является "неинфекционной глобальной эпидемией", которая охватила более 100 млн. человек в мире [1].

Основным звеном в патогенезе сахарного диабета является абсолютная или относительная недостаточность инсулина, или же резистентность к нему, которая

может быть обусловлена уменьшением количества рецепторов и (или) их средства к инсулину, либо нарушениями в передаче гормонального сигнала на пострецепторном уровне. Соответственно, сахарный диабет разделяется на два типа: I тип - инсулинзависимый диабет и II тип - инсулиннезависимый диабет.

Сахарный диабет I типа развивается у наследственно предрасположенных к нему лиц вследствие аутоиммунного поражения  $\beta$ -клеток поджелудочной железы. У больных диабетом I типа снижается секреция инсулина и, в конечном счете, развивается абсолютная недостаточность этого гормона, поэтому такие больные нуждаются в лечении инсулином.

Сахарный диабет II типа развивается как следствие унаследованной невосприимчивости тканей к биологическому действию инсулина, то есть резистентности к этому гормону. Необходимо отметить, что имеется обратно пропорциональная зависимость между концентрацией циркулирующего в крови инсулина и количеством рецепторов в тканях, являющихся мишенями в действии этого гормона. Так, при повышении концентрации инсулина число рецепторов к нему снижается, что приводит к уменьшению чувствительности ткани к этому гормону, т.е. к резистентности. При диабете IIa типа часто наблюдается снижение секреции инсулина, тогда как для IIb типа характерен избыточный биосинтез гормона [3]. Таким образом, диабет II типа - это гетерогенное заболевание, в котором сочетаются дефекты в секреции инсулина и его действии [4]. Инсулиннезависимым сахарным диабетом страдают более 85% больных диабетом [5].

Общепринятая классификация на инсулинзависимый и инсулиннезависимый сахарный диабет приводила к некоторому замешательству. Это связано с тем, что больных сахарным диабетом II типа (инсулиннезависимым диабетом) после многих лет лечения пероральными сахароснижающими средствами также переходили на инъекции инсулина. Отмечено, что от 5 до 30% пациентов, первоначально диагностированных, как больные диабетом II типа, на самом деле страдали диабетом I типа [6].

В новой современной классификации типы диабета определяются скорее этиологией процесса, чем методом лечения [7]. Таким образом, диабет первого типа характеризуется разрушением  $\beta$ -клеток, а диабет второго типа - сочетанием дефектов в секреции и действии инсулина. При этом для лечения пациентов, страдающих диабетом I и II типов, используются любые методы лечения.

В последние годы видимый прогресс произошел в использовании новых классов химических соединений как основы для антидиабетических средств. Эти перспективные лекарственные средства действуют на разные мишени, что позволяет отнести их к различным классам: средства, стимулирующие секрецию инсулина (глимепирид, репаглинид, глюкагоноподобные производные пептида 1), средства, уменьшающие резистентность к инсулину (тиозалидиндионы), агенты, обладающие инсулиноподобным действием (соединения ванадия) [8], ингибиторы  $\alpha$ -глюкозидазы. Последние уменьшают постпрандиальную гипергликемию и замедляют метаболизм сложных углеводов [9].

Инсулинорезистентность, то есть унаследованная невосприимчивость тканей к биологическому действию инсулина [2] и нарушение секреции инсулина (вызванное дисфункцией  $\beta$ -клеток, в которых вырабатывается инсулин) - два основных патологических состояния, вызывающих гипергликемию при сахарном диабете II типа. В последние годы акцент в лечении заболевания сделан на снижение резистентности к инсулину, в то время как восстановлению функции  $\beta$ -клеток уделялось недостаточное внимание. Следует отметить, что нарушение чувствительности к инсулину может быть связано не только с сахарным диабетом, но и с ожирением. Как известно, инсулинорезистентность выявляется не только у пациентов с сахарным диабетом II типа, но и у людей без диабета. У лиц с артериальной гипертензией, дислипидемией, аутоиммунной патологией, гиперандрогенией, а также при беременности может нарушаться чувствительность к инсулину в отсутствие нарушенной толерантности к углеводам [10].

## ТЕРАПИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА II ТИПА

### **Стандартные методы лечения сахарного диабета.**

Основной задачей при лечении сахарного диабета является достижение компенсации углеводного обмена на протяжении длительного времени. Агенты, предотвращающие развитие сахарного диабета, пока не найдены [6].

Средства для лечения II типа сахарного диабета, имеющиеся в настоящее время, улучшают метаболический профиль, но не приводят к нормальному состоянию. Они также уменьшают хронические осложнения при диабете, но не устраняют их. Новые лекарственные препараты дополняют и расширяют возможности уже существующих средств лечения.

Как мы уже отметили во введении, основными мишенями новых лекарственных агентов для лечения диабета II типа являются резистентность к инсулину и дисфункция (недостаточность). Достижение удовлетворительного контроля гликемии без избыточной стимуляции инсулиновой секреции могут увеличить продолжительность жизни  $\beta$ -клеток [11].

В настоящее время значительно увеличилось количество лекарственных средств для лечения сахарного диабета [12]. Еще недавно для лечения больных диабетом были доступны только инсулин и производные сульфонилмочевины. В середине 90-х годов использовались 4 вида лекарственных препаратов, регулирующих уровень глюкозы в крови: инсулин, производные сульфонилмочевины, бигуаниды и в качестве вспомогательного средства при лечении диабета II типа - ингибиторы  $\alpha$ -глюкозидазы (акарбоза). Все эти препараты различаются по механизму действия и могут применяться как индивидуально, так и в различных сочетаниях. При лечении больных сахарным диабетом необходимо добиваться оптимизации уровня глюкозы в крови и нормализации связанного с этим метаболизма липидов [13].

Недавно [14] в медицинскую практику были введены новые сахароснижающие препараты, такие как репаглинид - быстродействующее лекарство, стимулирующее секрецию инсулина синхронно с принятием пищи, тиазолидиноны [15] и производные D-фенилаланина [16]. Первую фазу клинических испытаний прошло производное оксанада КР-102 бис(малтолато)оксанадий(IV) [17]. Все эти новые пероральные средства позволяют контролировать уровень глюкозы в крови, обходясь без инъекций инсулина.

### **Основные классы пероральных антидиабетических препаратов.**

#### **Препараты сульфонилмочевины.**

К производным сульфонилмочевины первого поколения относятся бутамид (толбутамид), карбутамид (букарбан), хлорпропамид (диабинез), толазамид (норглицин). Суточные терапевтические дозы этих препаратов составляют несколько граммов. Хотя гипогликемические агенты на основе производных сульфонилмочевины используются в течение последних 40 лет и синтезировано около 40 активных соединений этого типа [18], их молекулярный механизм действия был раскрыт только недавно. Мишенью производных сульфонилмочевины является комплекс рецептора сульфонилмочевины (SUR1) и калиевого канала (Kir6.2) [19]. Вместе эти белковые молекулы образуют АТФ-чувствительные калиевые каналы КАТР. По данным японских авторов [20] эти каналы встречаются не только в  $\beta$ -клетках, но также в  $\alpha$ - и  $\beta$ -клетках островков Лангерганса и не исключено, что терапевтические средства на основе сульфонилмочевины могут действовать непосредственно на эти клетки. Основным механизмом действия препаратов сульфонилмочевины, по-видимому, является стимуляция секреции инсулина. Препараты сульфонилмочевины стимулируют секрецию инсулина, взаимодействуя со специфическими рецепторами на поверхности  $\beta$ -клеток. Возникшая деполяризация мембраны позволяет ионам  $\text{Ca}^{2+}$  проникнуть в  $\beta$ -клетки, что является пусковым сигналом для высвобождения инсулина из инсулинсодержащих гранул (см. рис.1) [16]. Стимуляция секреции инсулина под действием производных сульфонилмочевины зависит от дозы, и поэтому существует риск развития гипогликемии в результате передозировки.



инсулина под действием производных сульфонилмочевины зависит от дозы, и поэтому существует риск развития гипогликемии в результате передозировки.

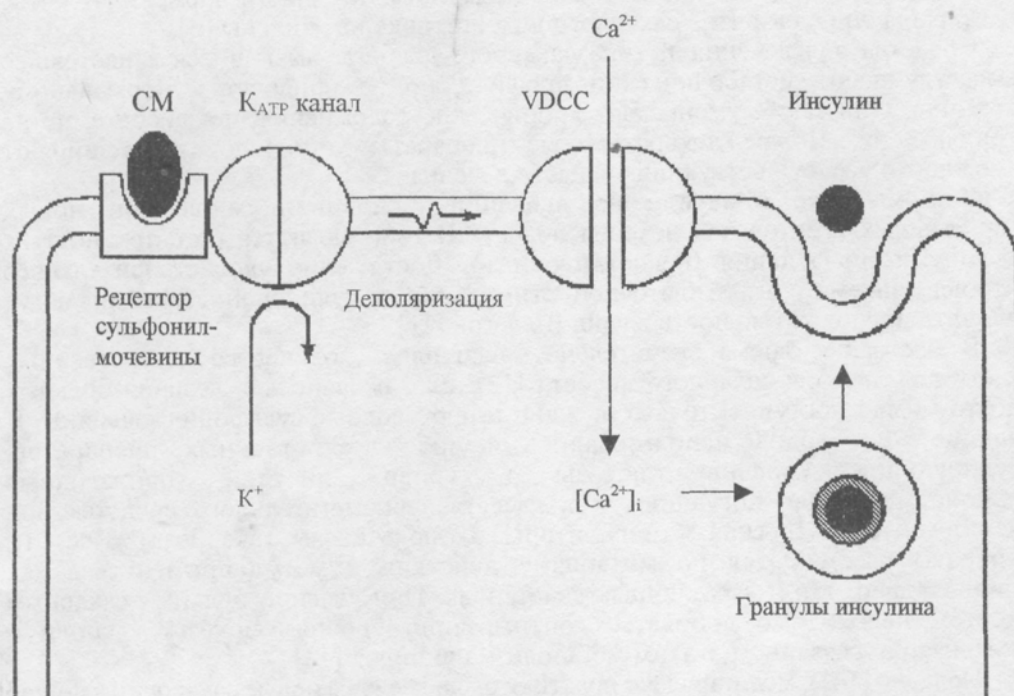


Рисунок 1.

Механизм секреции инсулина, стимулируемый производными сульфонилмочевины (по [80] с изменениями). Рецептор сульфонилмочевины связан с АТР-чувствительным калиевым каналом K<sub>ATP</sub> в мембране β-клеток. Связывание сульфонилмочевины (СМ) с рецептором блокирует этот канал и уменьшает выход K<sup>+</sup>. Повышение уровня внутриклеточного калия способствует деполаризации клеточной мембраны и открытию потенциалзависимого кальциевого канала (ПЗКК), что позволяет внеклеточному Ca<sup>2+</sup> проникнуть в клетку. Увеличение содержания внутриклеточного Ca<sup>2+</sup> в β-клетках стимулирует продвижение гранул инсулина к поверхности клеток и увеличивает секрецию инсулина за счет экзоцитоза.

Данный эффект этих препаратов принято называть панкреатическим [21]. Кроме того, при длительном применении они, возможно, усиливают действие инсулина на рецепторном уровне.

Препараты сульфонилмочевины проявляют и внепанкреатическое действие, заключающееся в повышении чувствительности клеток жировой, мышечной, печеночной и некоторых других тканей к действию инсулина, в усилении транспорта глюкозы в скелетных мышцах, в повышении активности некоторых ферментов печени, в угнетении распада жиров [21].

Ко второму поколению производных сульфонилмочевины, используемых в лечении диабета, относятся глибенкламид (манинил) (см. рис. 2), глипизид (минидиаб), гликлазид (диабетон) и гликвидон (глюренорм).

По гипогликемическому действию препараты сульфонилмочевины второго поколения в 50-100 раз более эффективны, чем препараты первого поколения и их суточные терапевтические дозы составляют несколько мг. В отличие от глибенкламида (манинила) диабетон МВ обладает более высокой селективностью в отношении K<sub>ATP</sub> каналов β-клеток (SUR1) и не взаимодействует с K<sub>ATP</sub> каналами кардиомиоцитов (SUR2A) и гладкомышечных клеток сосудов. Таким образом, под действием диабетона происходит увеличение секреции инсулина при отсутствии влияния на сердечно-сосудистую систему.

Глимепирид (Амарил) (см. рис. 2) относится к третьему поколению производных сульфонилмочевины. Он является менее токсичным и более



## ТЕРАПИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА II ТИПА

эффективным препаратом [22, 23]. В доклинических испытаниях его инсулин-стимулирующий эффект был в 20 раз сильнее, чем у глибенкламида [24]. При лечении амарилом угнетается процесс развития атеросклероза. Препятствуя агрегации тромбоцитов, препарат предупреждает образование тромба. Амарил относится к безопасным лекарствам, которые могут применяться у пациентов группы риска, пожилых, у больных с диабетическими ретинопатиями [25,26].

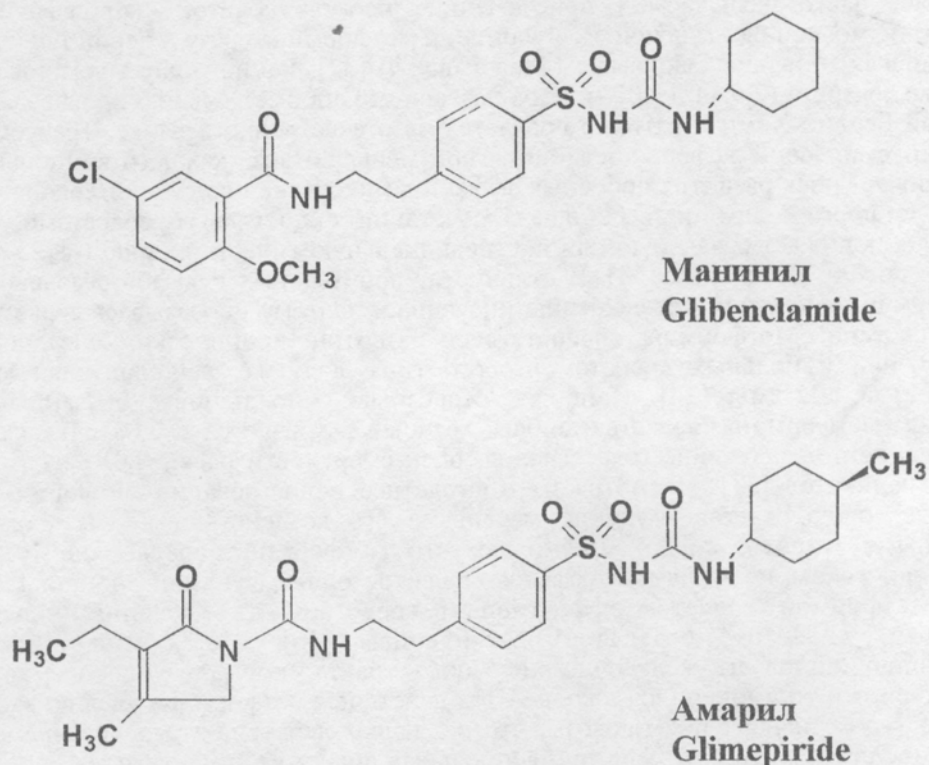


Рисунок 2.  
Производные сульфонилмочевины второго и третьего поколения.

Производные сульфонилмочевины из-за своего продолжительного действия часто вызывают пролонгированную гипогликемию, что не дает возможности использовать их при интенсивной терапии.

Часто у больных сахарным диабетом II типа развивается резистентность к препаратам сульфонилмочевины. Эти больные нуждаются в инсулинотерапии. Так, по прогнозу, полученному по данным исследования по сахарному диабету II типа, проведенного в Англии, через 6 лет 44% пациентов, принимающих препараты сульфонилмочевины, нуждались в дополнительной терапии [27] (как правило, инсулином).

### **Бигуаниды**

Действие препаратов этой группы основано на снижении глюконеогенеза и увеличении утилизации глюкозы периферическими тканями [28], благодаря ускорению транспорта глюкозы клеточными мембранами. По-видимому, этот эффект может быть обусловлен улучшением связывания инсулина с рецептором, так как метформин эффективен только при наличии хотя бы остаточной функции панкреатических  $\beta$ -клеток [29].

Бигуанид метформин (диметилбигуанид) используется в качестве эффективного гипогликемического средства уже свыше 50 лет [30]. Несмотря на то, что метформин был внедрен в Европе в начале 50-х годов и давно разрешен к

применению в России, он был зарегистрирован Федеральным управлением лекарственных средств (FDA) в США только в 1995 году. Метформин применяют как в качестве монотерапии в начальной фазе лечения инсулиннезависимого сахарного диабета, осложненного ожирением, так и в комбинации с препаратами сульфонилмочевины или инсулином [31].

С августа 2001 г. в США выпускается композиция, состоящая из двух наиболее часто назначаемых при лечении диабета таблеток - производного сульфонилмочевины - глибурида (glyburide) и метформина сразу в одной таблетке, получившая название Глюкованс (Glucovance®) [32]. Рациональная комбинация этих же лекарств (2,5 мг + 400 мг) под названием ГлибOMET® давно производится фирмой Берлин-Хеми и активно продается на отечественном рынке. Требуемый гипогликемический эффект достигается при меньшей дозе каждого компонента, что снижает риск развития побочных эффектов (по сравнению с монотерапией).

Метформин сам по себе или в сочетании с другими препаратами, как правило, понижает базальную или постпрандиальную гипергликемию (на 25%) у более, чем 90 % больных [33]. В отличие от производных сульфонилмочевины, метформин не увеличивает секрецию инсулина и поэтому не вызывает серьезной гипогликемии. Метформин препятствует развитию хронических сосудистых осложнений у больных диабетом второго типа, а также улучшает состояние сосудистой системы [34]. Наиболее серьезным осложнением, связанным с приемом метформина, является ацидоз, который встречается в 0,03 случаях на 1000 пациентов в течение года лечения; риск смертности равен 0,015 на то же число пациентов [33]. Несмотря на многолетнее использование метформина в клинике, продолжается изучение механизма его воздействия на метаболизм глюкозы и жирных кислот. Возможно, что метформин обладает не только периферическим, но и прямым эффектом на секреторные функции  $\beta$ -клеток [35].

Метформин является эффективным средством для лечения больных сахарным диабетом, страдающих ожирением [36]. Метформин снижает абсорбцию жиров из желудочно-кишечного тракта, нормализует содержание холестерина и триглицеридов в крови. Под действием метформина увеличивается количество транспортеров глюкозы, что объясняет действие этого препарата на снижение резистентности к инсулину у больных диабетом второго типа.

Описана новая схема лечения метформином, разработанная отечественными учеными и направленная, в первую очередь, на подавление ночной продукции глюкозы печенью. При этом назначение метформина в вечерние часы эффективно снижает гипергликемию натощак у больных сахарным диабетом II типа [37].

В последние несколько лет метформин является одним из лекарств, применяемых для лечения всего спектра репродуктивных, эндокринных и других нарушений метаболизма у женщин, страдающих синдромом поликистозного яичника [38].

Изучение механизма, по которому происходит понижение уровня эндогенного образования глюкозы при использовании метформина, интенсивно продолжается с использованием  $^{13}\text{C}$  - ядерно-магнитной спектроскопии, при помощи которой измеряется скорость гликогенолиза в печени. Показано, что в процессе лечения метформином больных, страдающих сахарным диабетом II типа, происходит ингибирование глюконеогенеза [39].

Где же находится участок, ответственный за клиническое действие метформина? Анализ условий, при которых происходит ингибирование глюконеогенеза, подтверждает гипотезу, что метформин способствует аллостерической активации пируваткиназы фруктозо-1,6-дифосфатом [40].

#### **Производное бензойной кислоты - репаглинид.**

Увеличение уровня глюкозы, связанное с приемом пищи, часто встречается у больных диабетом второго типа. Такое увеличение или "скачок глюкозы" может представлять собой новую скрытую угрозу для этих больных в связи с тем, что больные диабетом проводят в этом состоянии большую часть дня. Традиционно

## ТЕРАПИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА II ТИПА

оценивается. Однако скачок уровня глюкозы в плазме, связанный с приемом пищи (постпрандиальная гипергликемия), представляет собой фактор риска, приводящий к всевозможным осложнениям, и, особенно, сердечно-сосудистым заболеваниям и инсульту.

Исследования, проведенные в последние годы по созданию гипогликемических средств, действие которых по времени совпадало бы с постабсорбционной гипергликемией, привели к созданию препаратов нового класса.

Репаглинид - первый представитель пероральных противодиабетических препаратов, принадлежащих к классу меглитинидов (см. рис.3) [41]. Это новое производное карбамоилметилбензойной кислоты, структурно родственное меглитиниду [42, 43]. Меглитинид, в свою очередь, являющийся частью молекулы производного сульфонилмочевины глибенкламида (манинила), но не содержащий сульфонилмочевинной группировки, также обладает некоторой активностью, правда, не столь сильной, как у глибенкламида, проявляющего выраженную гипогликемическую активность [44]. Дальнейший поиск привел к синтезу молекулы репаглинида, в которой сохранена часть молекулы глибенкламида, а вместо сульфоуретановой группы введена бензойная кислота. Репаглинид хирален, имеет S-конфигурацию и его эффект стереоселективен [16]. Репаглинид, подобно производным сульфонилмочевины, стимулирует секрецию инсулина, блокируя  $K_{ATP}$  каналы [45]. Однако репаглинид и глибенкламид при регулировании  $K_{ATP}$  каналов используют различные места связывания  $\beta$ -клеток. Так, репаглинид стимулирует процесс высвобождения инсулина, связываясь на мембране  $\beta$ -клетки с определенным участком, отличным от места связывания производных сульфонилмочевины, и вызывая закрытие АТР-зависимых калиевых каналов. Сохранение функции  $\beta$ -клетки и достижение удовлетворительного контроля без избыточной стимуляции инсулиновой секреции могут увеличить "продолжительность жизни"  $\beta$ -клеток. Это важный фактор в лечении, поскольку данные английского проспективного исследования по сахарному диабету II типа (UKPDS) свидетельствуют о том, что прогрессирование заболевания может быть связано со снижением функции  $\beta$ -клеток, а не с изменением чувствительности к инсулину [46]. Клиническая безопасность и переносимость репаглинида были тщательно протестированы в ходе клинических испытаний [46].

Репаглинид получил торговое название Прандин® в Америке, Актулин® - в Канаде и НовоНорм® - в Европе. НовоНорм - препарат, прием которого одновременно с приемом пищи обеспечивает быструю секрецию инсулина. Репаглинид быстро корригирует связанное с приемом пищи нарушение секреции инсулина у пациентов с сахарным диабетом II типа. Простой подход к терапии, зависящий от приема пищи, называется прандиальной регуляцией глюкозы (ПРГ). ПРГ позволяет контролировать подъемы сахара в крови тогда, когда это более всего необходимо (сразу после приема пищи).

В отличие от глибенкламида (манинила), использование репаглинида позволяет больным пропустить прием пищи без риска гипогликемии [47], поскольку он стимулирует освобождение инсулина из  $\beta$ -клеток только в присутствии глюкозы [48].

### *Ингибиторы $\alpha$ -глюкозидазы.*

Ингибиторы  $\alpha$ -глюкозидазы широко используются для лечения сахарного диабета последние 8-10 лет. Эти соединения представляют собой новый фармакологический подход для достижения метаболических преимуществ от медленной абсорбции углеводов. Они действуют как мощные обратимые конкурентные ингибиторы  $\alpha$ -глюкозидаз тонкого кишечника и, таким образом тормозят расщепление олиго- и дисахаридов до моносахаридов [49]. В настоящее время для лечения диабета используются 2 соединения этого класса: псевдотетрасахарид акарбоза (глюкобай) и миглитол. Молекула акарбозы имеет более высокое сродство к  $\alpha$ -глюкозидазе, чем обычный субстрат [50]. В связи с обратимой



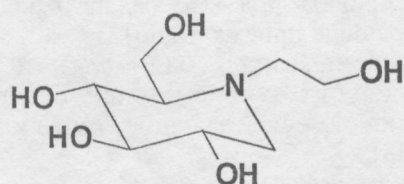
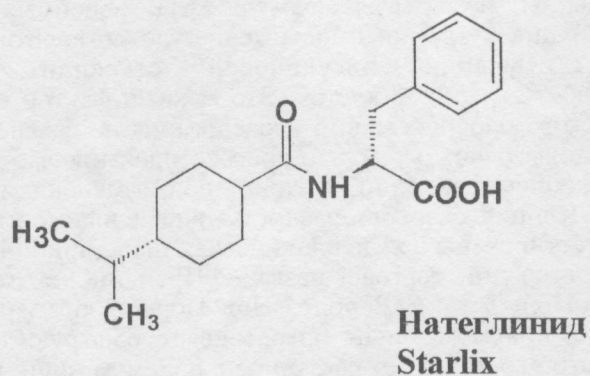
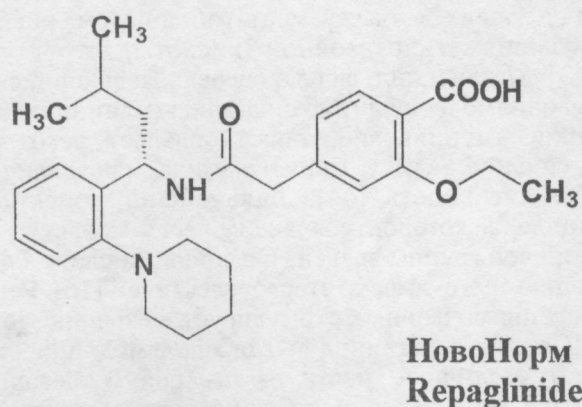
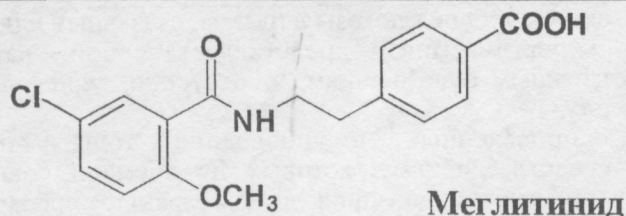


Рисунок 3.

Соединения, используемые для предупреждения развития постпрандиальной гипергликемии.

псевдотетрасахарид акарбоза (глюкобай) и миглитол. Молекула акарбозы имеет более высокое сродство к  $\alpha$ -глюкозидазе, чем обычный субстрат [50]. В связи с обратимой природой комплекса ингибитора с ферментом превращение олигосахаридов в моносахариды скорее тормозится, чем блокируется. Акарбоза, родственная по своей химической структуре тетрасахаридам, не проходит через кишечную стенку. Наиболее

## ТЕРАПИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА II ТИПА

важным клиническим аспектом является предупреждение развития постпрандиальной (наступающей после приема пищи) гипергликемии. Описаны также другие эффекты этого препарата: уменьшение  $\beta$ -панкреатического ответа на прием пищи, влияние на секрецию гормонов кишечника и на уровень липидов в плазме. Кроме того, установлено, что акарбоза увеличивает экспрессию гена *GLUT-4*.

Миглитол (см. рис. 3) относится к ингибиторам  $\alpha$ -глюкозидаз второго поколения. Он является производным глюкоитола и обратимо связывается с  $\alpha$ -глюкозидазами щеточной, каемки слизистой кишечника. В отличие от родительского соединения (акарбозы) миглитол почти полностью абсорбируется в тонком кишечнике. Он слабее влияет на понижение уровня глюкозы в крови, чем производные сульфонилмочевины, однако лечение миглитолом ведет к некоторому снижению постпрандиального уровня инсулина в плазме, тогда как хроническое лечение производными сульфонилмочевины обычно увеличивает уровень инсулина в сыворотке крови [51, 52].

Рекомендуется использование ингибиторов  $\alpha$ -глюкозидазы в качестве монотерапии или в сочетании с другими пероральными гипогликемическими агентами или инсулином. Безопасность этих соединений делает их особенно привлекательными при лечении пожилых пациентов, т.к. значительного улучшения метаболических показателей возможно достичь без дополнительного риска [53]. Эти препараты могут быть альтернативой использованию производных сульфонилмочевины и бигуанидов, позволяя избежать гипогликемии и ацидоза.

Ингибиторы  $\alpha$ -глюкозидазы содержатся в растениях. Доказано, что выделенный из сои изофлавоон - генистеин (*Genistein*) играет центральную роль в гомеостазе человека. Генистеин оказался обратимым, медленно связывающимся неконкурентным ингибитором  $\alpha$ -глюкозидазы дрожжей [54]. Показано, что водорастворимый соевый экстракт из тофу, традиционной китайской пищи, ингибирует  $\alpha$ -глюкозидазу и проявляет выраженный антигликемический эффект.

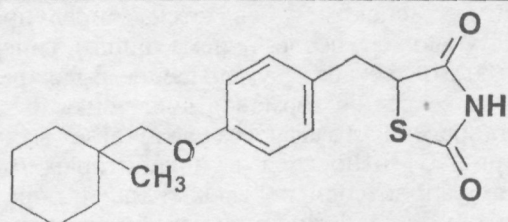
Ингибиторы  $\alpha$ -глюкозидазы выделены из гвоздики *Syzygium aromaticum* [56]. Ряд природных флавоноидов также был испытан в качестве потенциальных ингибиторов этого фермента. Одно из тестируемых соединений - лютеолин (*Luteolin*) обладает более сильной ингибирующей активностью, чем акарбоза [57]. Можно предположить [58], что алкалоиды "имитируют" структуры сахаров и ингибируют гликозидазы в связи со сходством углеводной части молекулы с природными субстратами. Гликозидазы сами по себе вовлечены в целый ряд важных биологических процессов, таких как внутрикишечное переваривание, посттрансляционную модификацию гликопротеинов и лизосомальный катаболизм глюкоконъюгатов. Свойства  $\alpha$ -глюкозидаз подробно рассмотрены в недавнем обзоре отечественных исследователей [59].

### Тиазолидиндионы

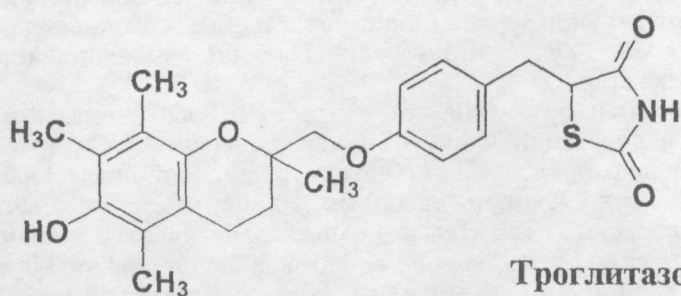
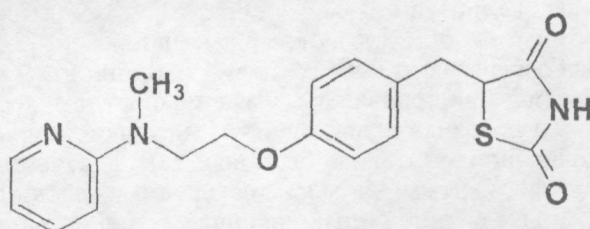
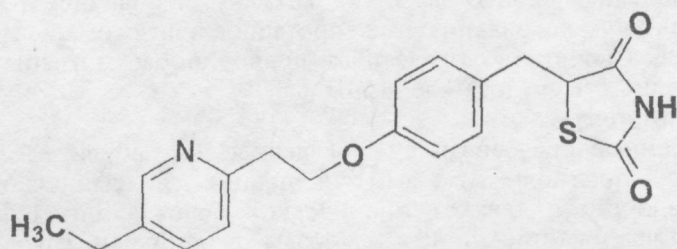
Многочисленные исследования, проведенные на пациентах с диабетом II типа, позволяют предположить, что улучшение гликемического контроля уменьшает количество и тяжесть хронических осложнений [16]. Сложности возникают в поддержании уровня глюкозы в крови в узком диапазоне. Инсулинорезистентность и нарушение секреции инсулина являются основными чертами при инсулиннезависимом сахарном диабете, поэтому необходимо как улучшение инсулинорезистентности, так и компенсация дефектов секреции инсулина.

Тиазолидиндионы (ТЗД, глитазоны) - новый класс лекарственных средств, уменьшающих инсулинорезистентность [60, 61]. Три представителя этого класса были внедрены в медицинскую практику: троглитазон, розиглитазон и пиоглитазон (см. рис 4.). Первый (троглитазон) первоначально предназначался в Японии как средство, снижающее уровень триглицеридов. Однако в дальнейшем оказалось, что он гораздо более эффективен как средство понижающее уровень сахара в крови [62].

Троглитазон был синтезирован на основе циглитазона путем замены его липофильного "хвоста" на остаток витамина Е [16]. Как вытекает из химической



Циглитазон

Троглитазон  
ResulineРозиглитазон  
AvandiaПиоглитазон  
ActosРисунок 4.  
Тиазолидиндионы (ТЗД).

структуры этих соединений, тиазолидин-2,4-дионовое кольцо необходимо для проявления эффектов по снижению инсулинорезистентности (см. рис. 4) [16].

Тиазолидиндионы (ТЗД) действуют как агонисты активируемого пероксисомным пролифератором ядерного  $\gamma$ -рецептора (PPAR- $\gamma$ ) [63]. Этот рецептор обнаружен в основных инсулинчувствительных тканях, таких как жировая ткань, скелетные мышцы и печень. Активация PPAR- $\gamma$  регулирует транскрипцию инсулинчувствительных генов, контролирующих транспорт и метаболизм



## ТЕРАПИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА II ТИПА

глюкозы. Точный механизм, по которому ТЗД уменьшают инсулинорезистентность, пока до конца не ясен, но установлено, что они снижают повышенный при диабете уровень свободных жирных кислот (см. рис. 5) [64]. PPAR- $\gamma$  участвует в регуляции экспрессии гена, отвечающего за синтез белка, транспортирующего жирные кислоты (FATP-1). PPAR- $\gamma$  является также фактором транскрипции, играющим ключевую роль в дифференцировке жировых клеток. Установлено, что глитазоны изменяют соотношение мелких и крупных адипоцитов, увеличивая количество мелких клеток, имеющих более высокую чувствительность к инсулину. Кроме того, в жировой ткани агонисты PPAR- $\gamma$  снижают экспрессию фактора некроза опухоли (ФНО- $\alpha$ ), который ингибирует секрецию инсулина  $\beta$ -клетками поджелудочной железы и способствует развитию инсулинорезистентности [2,65].

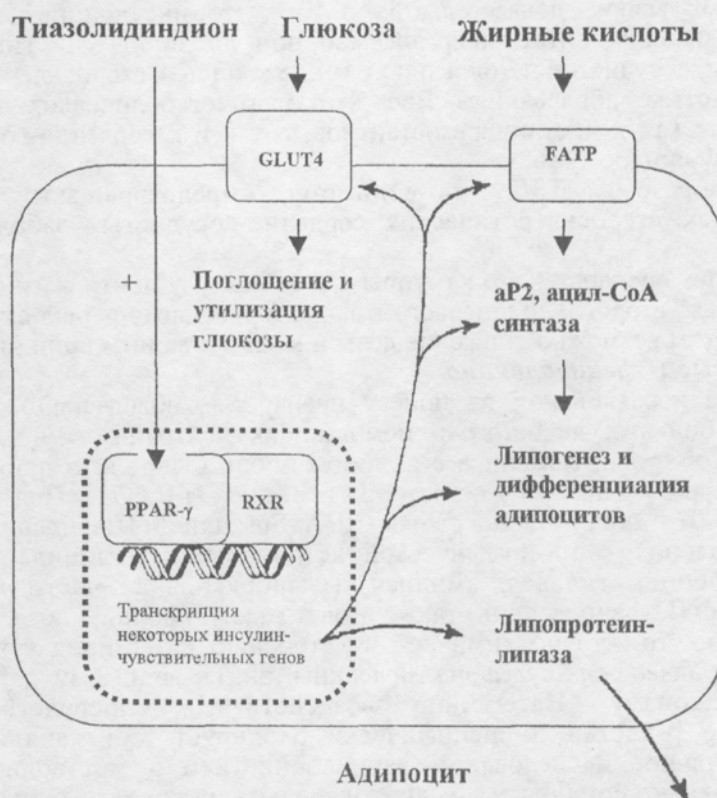


Рисунок 5.

Действие ТЗД на адипоциты ( по [80] с изменениями). Тиазолидиндионы (ТЗД) активируют PPAR- $\gamma$ , который вместе с ретиноидным X - рецептором (RXR) стимулирует транскрипцию некоторых контролируемых инсулином генов. Активация PPAR- $\gamma$  усиливает экспрессию транспортера глюкозы (GLUT4), белка переносчика жирных кислот (FATP), белка, связывающего жирные кислоты (aP2), ацил-СоА-синтазы и других ферментов, участвующих в липогенезе. В результате этого снижается уровень циркулирующих жирных кислот, что улучшает утилизацию глюкозы в цикле глюкоза - жирные кислоты. Кроме того, ТЗД уменьшают глюконеогенез в печени. Все это способствует снижению концентрации глюкозы в крови.

Действие троглитазона в мышечной ткани опосредуется его влиянием на экспрессию гена транспортера глюкозы GLUT-4, транслокация которого из цитозоля в мембрану регулируется инсулином. Следует отметить, что одна из причин резистентности к инсулину больных сахарным диабетом второго типа связана с нарушением транслокации этого переносчика глюкозы.

Можно сказать, что производные ТЗД представляют собой прорыв в лечении сахарного диабета, так как это первый класс пероральных диабетических агентов,

представителем этого класса троглитазоном, который под названием Резулин (Resulin®) появился на американском рынке весной 1997 года. К 2000 году было сообщено о 98 случаях проявления недостаточности функции печени, 61 один из которых закончился смертью. Несмотря на то, что количество пациентов, принимающих Резулин, достигло почти 500 000 человек, лекарство было запрещено [66]. Однако такая идиосинкразическая гепатотоксичность не наблюдалась при приеме двух других представителей этого ряда - розиглитазона (Avandia®) и пиоглитазона (Actos®).

На модели крыс линии Zucker fa/fa, напоминающей диабет второго типа с ожирением, показано, что лечение розиглитазоном не только уменьшает инсулинорезистентность, но и предотвращает потерю  $\beta$ -клеток, поддерживая их пролиферацию [67].

Существуют всякие доказательства о том, что инсулинорезистентность вовлечена не только в развитие гипергликемии, но и дислипидемии, гипертензии, гиперкоагуляции, сосудистой патологии и, в конце концов, к атеросклеротическим сердечно-сосудистым заболеваниям. Весь этот ряд метаболических нарушений имеет отношение как к инсулинорезистентности, так и к сердечно-сосудистому метаболическому синдрому [68].

Таким образом, ТЗД, по-видимому, предотвращают развитие преждевременных атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний и смерти от них.

В принципе, препараты этой группы способны улучшить жизнь больных диабетом не только второго, но и первого типа, которые плохо переносят инсулин, поскольку при этом возможно снижение дозы и количества инъекций инсулина.

#### **Производные D-фенилаланина.**

В развитие исследований по поиску препаратов, облегчающих рутинное существование больных диабетом, и помогающих нейтрализовать повышение уровня глюкозы в крови, связанное с приемом пищи, было синтезировано новое производное D-фенилаланина - натеглинид (см. рис. 3) [69-71]. Под названием Starlix® оно в 2001 г. поступило на рынки США, Бразилии и Швейцарии.

Для проявления гипогликемической активности натеглинида оказались существенны фенилметильная, амидная и карбоксильная части молекулы, (R- конфигурация (D-фенилаланин) также играет важную роль).

Несмотря на то, что по химическому строению натеглинид существенно отличается от производных сульфонилмочевины, он, по-видимому, действует по тому же механизму. Натеглинид воздействует непосредственно на панкреатические  $\beta$ -клетки и специфически блокирует  $K_{ATP}$  каналы [72,73]. Проведено детальное исследование фармакокинетики и метаболизма этого соединения. Главные метаболиты были получены в результате окислительных превращений изопропильной группы [74]. Натеглинид (как и репаглинид) быстро всасывается и стимулирует освобождение инсулина в течение нескольких минут, быстро метаболизируется в печени и в основном выводится с желчью. Следовательно, в результате, препрандиального введения этих лекарств, инсулин становится более доступным во время и после еды. Это ведет к значительному уменьшению постпрандиальной гипергликемии без всякой опасности гипогликемии в перерывах между приемами пищи. Быстрое действие этих лекарств и выведение их желчью делает репаглинид и натеглинид особенно привлекательными для людей, старающихся вести гибкий образ жизни, т.е. практикующих внеплановое питание (например, пациентов старшей возрастной группы [75]. Клинические испытания натеглинида как в качестве монотерапии, так и в сочетании с другими пероральными агентами, показали, что это лекарство безопасно, эффективно и легко переносится [76].

## ТЕРАПИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА II ТИПА

### *Соединения ванадия как потенциальные антидиабетические средства.*

Ванадий принадлежит к группе микроэлементов, важность которых для питания и медицины установлена [77]. Интерес к соединениям ванадия значительно возрос после обнаружения того, что ванадат и ванадилсульфат могут имитировать действие инсулина, направленное на усиление транспорта и метаболизма глюкозы в инсулинчувствительных тканях *in vitro* и *in vivo* [78]. Ванадийсодержащие соединения, кроме того, снижают липолиз и усиливают липогенез в жировой ткани [77].

Обнаружено, что ванадий проявляет гипогликемическую активность при сахарном диабете I и II типов как в эксперименте на животных, так и у больных диабетом людей [79]. Недавними клиническими исследованиями было подтверждено, что соли ванадия улучшают действие инсулина и снижают гипергликемию [80]. Показано также, что пероральный прием 50 мг ванадилсульфата дважды в день в течение 3-4 недель приводил к улучшению чувствительности к инсулину печени и/или периферических тканей, а также к снижению уровня глюкозы в плазме натощак у больных ИНСД с ожирением и резистентностью к инсулину [81,82]. Подобные эффекты не наблюдались у пациентов с ожирением, не страдающих диабетом [82].

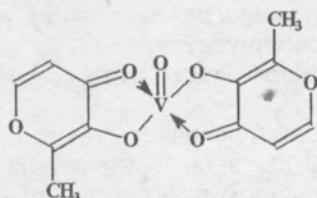
Таким образом, соединения ванадия становятся потенциальными препаратами для лечения диабета [83,84]. Имеется много сообщений, касающихся инсулиноподобного эффекта соединений ванадия [77,79], однако механизм этого действия остается неясным. Это может быть связано: (а) со сложной химией ванадия в водной среде; (б) с тем, что действие соединений ванадия может быть специфичным; (в) неполным знанием механизма действия инсулина [85]. Известно, что связывание инсулина с рецептором стимулирует аутофосфорилирование трех регуляторных остатков тирозина в цитоплазматическом домене  $\beta$ -субъединицы рецептора. Передача сигнала от рецептора инсулина внутрь клетки опосредуется сложным каскадом обратимых реакций фосфорилирования-дефосфорилирования [79].

Ванадий является неспецифическим ингибитором фосфатаз и, что очень важно, мощным ингибитором протеинфосфатаз, дефосфорилирующих и инактивирующих тирозинкиназную активность инсулинового рецептора, что и обеспечивает усиление действия инсулина в присутствии соединений ванадия [86]. Вероятно, это не единственный механизм, посредством которого ванадийсодержащие соединения способны усиливать действие инсулина. Принято считать, что соединения ванадия имитируют действие инсулина путем ингибирования протеинтирозинфосфатаз, действуя при этом на уровне рецептора и/или же на пострецепторном уровне, в цепи передачи сигнала от инсулина [87]. Ванадат как ингибитор протеинтирозинфосфатаз может взаимодействовать с сигнальной системой инсулина по крайней мере 3-мя путями: 1) имитируя метаболические эффекты инсулина; 2) усиливая чувствительность к инсулину; 3) продлевая биологическое действие этого гормона [79,83]. Способность ванадата обходить инсулиновый рецептор представляет особый интерес для лечения инсулиннезависимого сахарного диабета, а также резистентности к инсулину (включая дефекты самого рецептора) [77].

Таким образом, использование ванадия представляет собой многообещающий дополнительный подход к проблеме лечения диабета. Органические комплексы ванадия в противоположность неорганическому сульфату ванадия признаны безопасными; они лучше всасываются и обладают более высоким (до 50%) терапевтическим эффектом, чем неорганические формы [85,88]. Эффективность ванадийсодержащих комплексов зависит от структуры органического лиганда [89-92]. И, хотя существуют опасения относительно токсичности накапливаемого ванадия, она может быть преодолена за счет очень высокой эффективности пероксованадиевых солей и органических комплексов, действующих на фосфатазы, связанные с рецептором инсулина [87,93]. Первую



фазу клинических испытаний прошло производное оксованадия (IV) (см. рис. 6) [82], проявившее себя сенситизатором инсулина, и продемонстрировавшее синергический эффект с тиазолидиндионами, другим классом лекарств, уменьшающих инсулинорезистентность, который мы обсудили выше [16].



Бис(мальтолато)оксованадий (IV)

Рисунок 6.

Органическое производное оксованадия (IV).

Как и в случае с препаратами группы тиазолидиндионов, новые лекарственные средства на основе ванадия способны облегчить состояние больных не только диабетом второго, но и первого типов, уменьшить дозу и количество инъекций инсулина.

#### Заключение.

Как следует из материалов настоящего обзора, за последние 5 лет произошел значительный прогресс в фармакотерапии сахарного диабета. Особое внимание исследователей было уделено поиску соединений, улучшающих чувствительность к инсулину или частично имитирующих действие инсулина.

Новые лекарственные средства, безопасные и иногда эффективные даже в однократных ежедневных дозах, представляют альтернативу классическим пероральным антидиабетическим средствам; их можно использовать в комбинации с последними. К сожалению, пока нельзя говорить о лекарственных препаратах, позволяющих полностью восстановить нормальную чувствительность тканей к инсулину, предотвратить недостаточность функций  $\beta$ -клеток и не допустить хронические осложнения. Достаточно обширный выбор пероральных лекарственных средств позволяет контролировать уровень глюкозы в крови пациентов, страдающих сахарным диабетом II типа, не прибегая к инъекциям инсулина даже у больных, страдающих диабетом в течение многих лет, а также избежать осложнений.

И в заключение мы хотели бы остановиться на новых тенденциях в лечении диабета первого типа. На сегодняшний день только ежедневные инъекции инсулина и соответствующая диета позволяют этой группе пациентов сохранять полноценную жизнь. Одной из наиболее перспективных возможностей является трансплантация клеток поджелудочной железы. Однако существует много факторов, препятствующих широкому распространению этого метода. Большие надежды возлагаются на альтернативный источник  $\beta$ -клеток поджелудочной железы. Последним достижением ученых можно считать доказательство того, что эмбриональные стволовые клетки способны продуцировать инсулин [94].

#### ЛИТЕРАТУРА

1. King H., Aubert R.E., Herman W.H. (1998) Diabetes care, **21**, 1414-1431.
2. Балаболкин М.И. (2000) Диабетология, Медицина, Москва.
3. Балаболкин М.И. (1998) Эндокринология, Универсум паблишинг, Москва.
4. Scheen A.J. (1997) Drugs, **54**, 355-368.
5. Groob L.C., Eriksson J.G. (1992) Ann. Med., **24**, 483-489.
6. Atkinson M.A., Eisenbarth G.E. (2001) Lancet, **358**, 221-229.
7. Shaw J.E., Zimmet P.Z., McCarty D., de Courten M. (2000) Diabetes Care, **23** Suppl 2, 5-10.
8. Neyrolles N., Blickle J.F., Brogard J.M. (1998) Ann.Endocrinol., **59**, 67-77.

# ТЕРАПИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА II ТИПА

9. *Seifarth C., Bergmann J, Holst J.J. et al.* (1998) *Diabet. Med.*, **15**, 485-491.
10. *Polonsky K.S., Given B.D., Hirsch L., et al.* (1988) *J. Clin. Invest.*, **81**, 435-41.
11. *Eizirik D.L.* (1996) *Horm. Metab. Res.*, **28**, 302-305.
12. *Mozerky R.P.* (1999) *J. Amer. Osteopath. Assoc.*, Suppl, **12**, 15-19.
13. *Wolffenbuttel B.H., Graal M.B.* (1996) *Postgrad. Med.*, **72**, 657-662.
14. *Malaisse W.J.* (1999) *Exp. Clin. Endocrinol Diabetes*, **107** Suppl 4, 140-143.
15. *Frias J.P., Yu J.G., Kruzynska Y.T., Olefsky J.M.* (2000) *Diabetes Care*, **23**, 64-69.
16. *Shinkai H.* (1999) *Drug Discovery Today*, **4**, 283-288.
17. *Kinetek Pharmaceuticals, Inc.* (2000) Press Release, March 4,
18. *Merck Index* (1996) Merck&CO.Inc.
19. *Larsson O., Kinmark H., Brantrom R., Berggen P.O.* (1997) *Lakartidningen*, **26**, 4473-4477.
20. *Suzuki M., Fujukura K., Kotake K. et al.* (1999) *Diabetologia*, **42**, 1204-1211.
21. *Мкртумян А.* (2000) *Диа-Новости* № 2, 3.
22. *Langtry H.D., Balfour J.A.* (1998) *Drugs*, **55**, 563-584.
23. *Scheen A.J.* (2000) *Rev. Med. Liege*, **55**, 184-186.
24. *Landgraf R* (2000) *MMW Fortschr. Med.*, **14**, 29-30.
25. *Roskamp R., Wernicke-Panten K., Draeger E* (1996) *Diabetes Res. Clin. Pract.*, Suppl **31**, 33-42.
26. *Graal M.B., Wolffebuttel B.H.* (1999) *Drugs Aging*, **15**, 471-481.
27. *Matthews D.R., Cull C.A., Stratton I.M. et al.* (1998) *Diabet. Med.*, **15**, 297-303.
28. *Stumvoll M., Nurjaha N., Perriello G., et al.* (1995) *N. Engl. J. Med.*, **333**, 550-554.
29. *Bailey C.J., Turner R.C.* (1996) *N. Engl. J. Med.*, **334**, 574-579.
30. *Dunn C.J., Peters D.H.* (1995) *Drugs*, **49**, 721-749.
31. *Ponssen H.H., Elte J.W., Leher P.* (2000) *Clin. Ther.*, **22**, 709-718
32. <http://www.glucovance.com/indexa.html>
33. *Howlett H.C., Bailey C.J.* (1999) *Drug Saf.*, **20**, 489-503.
34. *Katakam P.V., Ujhelyi M.R., Hoenig M., Miller A.W.* (2000) *Hypertension*, **35**, 108-112.
35. *Patane G., Piro S, Rabuazzo A.M. et al* (2000) *Diabetes*, **49**, 735-740.
36. *Stades A.M., Heikens J.T., Holleman F., Hoekstra J.B.* (2000) *Neth. J. Med.*, **56**, 86-90.
37. *Древалъ А.В., Мисникова И.В., Зайчикова О.С. и др.* (2001) <http://www/diabet.ru/articles/metfor>
38. *Moggetti P., Castello R., Negri C.* (2000) *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **85**, 139-146.
39. *Hundal R.S., Krssak M., Dufuour S et al.* (2000) *Diabetes*, **49**, 2063-2069.
40. *McCarty M.F.* (1999) *Med. Hypotheses*, **52**, 89-93.
41. *Malaisse W.J.* (1999) *Eur. J. Clin. Invest.*, **29**, Suppl 2, 21-9.
42. *Malaisse W.J.* (1999) *Eur. Clin. Endocrinol. diabetes*, **107**, Suppl 4, 140-143.
43. *Schatz H.* (1999) *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*, **107**, Suppl 4, 144-148.
44. *Sato J., Ohsawa I., Oshida Y. et al.* (2001) *Arzneimittelforschung*, **51**, 459-64.
45. *Gromada J., Dissing S., Kofod H., Frokjaer-Jensen J.* (1995) *Diabetologia*, **38**, 1025-1032.
46. *Frandsen K.B.* (2000) <http://www.medi.ru/doc/05102.htm>
47. *Balfour J.A., Faulds D.* (1998) *Drugs Aging*, **13**, 173-180.
48. *Gomis R.* (1999) *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*, **107**, Suppl 4, 133-135.
49. *Wolffenbuttel B.H., Graal M.B.* (1996) *Postgrad. Med. J.*, **72**, 657-662.
50. *Salvatore T., Giugliano D.* (1996) *Clin. Pharmacokinet.*, **30**, 94-106.
51. *Sels J.P., Huijberts M.S., Wolffenbuttel B.H.* (1999) *Expert. Opin. Pharmacother.*, **1**, 149-156.
52. *Campbell L.K., Baker D.E., Campbell R.K.* (2000) *Ann. Pharmacother.*, **34**, 1291-1301.
53. *Rabasa-Lhoret R., Chiasson J.L.* (1998) *Drugs Aging*, **13**, 131-143.
54. *Lee D., Lee S.* (2001) *FEBS Lett*, **501**, 84-86.
55. *Fujita H., Yamagami T., Ohshima K.* (2001) *J. Nutr.*, **131**, 1211-1213.
56. *Toda M., Kawabata J., Kasai T.* (2000) *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, **64**, 294-298.
57. *Kim J.S., Kwon C.S., Son K.H.* (2000) *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, **64**, 2458-2461.

58. Asano N. (2000) *J. Enzyme Inhib.*, **15**, 215-234.
59. Красиков В.В., Карелов Л.В., Фурсов Л.М. (2001) *Биохимия*, **66**, 332-348.
60. Paul M. (1999) *Arzneimittelforschung*, **49**, 835-842.
61. Barnett A. (2000) *Hosp. Med.*, **6**, 185-188.
62. Petes A.L. (2001) *Am. J. Manag. Care.*, **7**, 87-95.
63. Reasner C. (1999) *Diabetes. Obes. Metab. Suppl* **1**, 41-48.
64. Lebovitz H.E., Banerji M.A. (2001) *Recent Prog. Horm. Res.*, **56**, 265-294.
65. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М. (2001) *Сахарный диабет*, **1**, 28-36.
66. <http://www.diabetes.org/diabetesforecast/00May/page20.asp>
67. Finegood D.T., McArthur M.D., Kojwang D. et al. (2001) *Diabetes*, **50**, 1021-1029.
68. Mudaliar S., Henry R.R. (2001) *Annu. Rev. Med.*, **52**, 239-257.
69. Cerelio A. (2000) *Diabetes Metab. Res. Rev.*, **16**, 125-132.
70. <http://www.diabetes.org/ada/starlixQ&A.asp>
71. <http://www.starlix.com/starlix>
72. Dunn C.J., Faulds D. (2000) *Drugs*, **60**, 607-615.
73. Akiyoshi M., Kakei M., Nakazaki M., Tanaka H. (1995) *Am. J. Physiol.*, **268**, 185-193.
74. Weaver M.L., Orvig B.A., Rodriguez L.C. et al. (2001) *Drug Metab. Dispos.*, **29**, 415-421.
75. Lanfgraf R. (2000) *Drugs Aging*, **17**, 411-425.
76. Halas C.J. (2001) *Am. J. Health Syst. Pharm.*, **58**, 1200-1205.
77. Badmaev V., Prakash S., Majeed M. (1999) *J. Alt. Comp. Med.*, **5**, 273-291.
78. Fantus G., Tsiani E. (1998) *Mol. Cell. Biochem.*, **182**, 109-119.
79. Srivastava A.K. (2000) *Moll. Cell. Biochem.*, **206**, 177-182.
80. Bailey C.J. (2000) *Trends Pharmacol. Sci.*, **21**, 259-265.
81. Cohen N., Halberstam M., Shlimovich P. et al. (1995) *J. Clin. Invest.*, **95**, 250-259.
82. Halberstam M., Cohen N., Shlimovich P. et al. (1996) *Diabetes*, **45**, 659-666.
83. Беляева Н.Ф., Городецкий В.К., Точилкин А.И. и др. (2000) *Вопр. мед. химии*, **46**, 344-360.
84. Shechter Y. (1990) *Diabetes* **339**, 1-5.
85. Crans D. (2000) *J. Inorg. Biochemistry*, **80**, 123-131.
86. Tsiani E., Fantus I.G. (1997) *Trends Endocrinol. Metab.*, **8**, 51-58.
87. Evans J.L. (1999) *Expert Opin. Invest. Drugs* **8**, 139-160.
88. Orvig C., Thompson K.H., Battell M., McNeill J.H. (1995) *Met. Ions Biol. Syst.* **31**, 575-594.
89. McNeill J.H., Yuen V.G., Dai S., Orvig C. (1994) *Can. J. Physiol.* **72**, 11-16.
90. Reul B.A., Amin S.S., Buchet J.-P. et al. (1999) *British J. Pharm.*, **126**, 467-477.
91. Woo L.C., Yen V.G., Thompson K.H. et al. (1999) *I. Inorg. Biochem.*, **76**, 251-257.
92. Amin S.A., Cryer K., Zhang B et al. (2000) *Inorg. Biochem*, **39**, 406-416.
93. McNeil J.H., Orvig C. (1996) *Patent US 5 527 790*.
- Lovell-Badge R. (2001) *Nature*, **414**, 88-91.

Поступила 11.05.02.

#### CURRENT TRENDS IN THE PHARMACOTHERAPY OF TYPE 2 DIABETES MELLITUS.

I.R.Kovelman<sup>1</sup>, A.I.Tochilkin<sup>1</sup>, N.F.Belayeva<sup>1</sup>, V.K.Gorodetskiy<sup>1</sup>, V.A.Knyazhev<sup>2</sup>, C.B.Tkachenko<sup>3</sup>,  
L.L.Semenov<sup>1</sup>, N.V.Semenova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Institute of Biomedical Chemistry, Russian Academy of Medical Sciences  
Pogodinskaya 10, Moscow 119121, fax (095) 245-08-57; e-mail: kovelman@ibmh.msk.su

<sup>2</sup>Sechenov Moscow Medical Academy

<sup>3</sup>Russian Academy of Postgraduate Training, Moscow

The pharmacological approaches to the treatment of type 2 diabetes mellitus were reviewed. Special attention was paid to the new therapeutic agents that are able to decrease plasma glucose levels. The possible mechanisms of the hypoglycemic effects are discussed. Briefly, repaglinide, nateglinide and  $\alpha$ -glucosidase inhibitors prevent postprandial hypoglycemia while thiazolidinediones improve the sensitivity to insulin and vanadium compounds act as an insulin action enhancer.

**Key words:** diabetes mellitus, insulin resistance, hypoglycemic agents, mechanisms of action.