

К ВОПРОСУ О МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ЧЕМ ЕЩЕ МОЖНО ПОМОЧЬ ПАЦИЕНТУ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ?

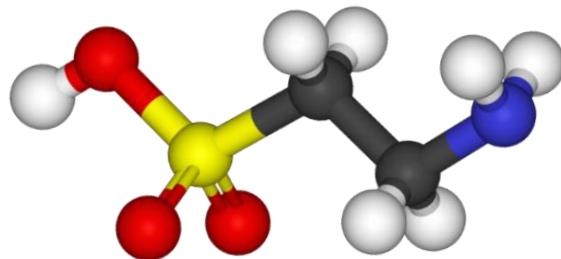
Заведующая диабетологическим центром ГБУЗ НО
«НОКБ им.Н.А.Семашко»
врач-эндокринолог высшей категории
Тарадайко Наталья Юрьевна
г. Нижний Новгород
24.02.2022

Сахарный диабет 2 типа: клиническая характеристика при выявлении заболевания

- Гипергликемия - 100%
- Ожирение - 80%
- Артериальная гипертензия - 50%
- Нарушения липидного спектра - 50%
- Неалкогольная жировая болезнь печени-17-50%
- Сердечно-сосудистые заболевания - 30%
- Диабетическая ретинопатия, нейропатия - 30%
- Диабетическая нефропатия - 5%



Таурин (лат. *taurus*, бык) – условно-незаменимая аминокислота с многофакторным действием, необходимая и жизненно важная для обмена веществ человека, при недостатке которой могут возникать многие патологические состояния



Таурин был открыт из бычьей желчи в 1827 г. – почти 200 лет назад(!!!) немецкими учеными Фридрихом Тидеманом и Леопольдом Гмелиным

Фридрих
Тидеман



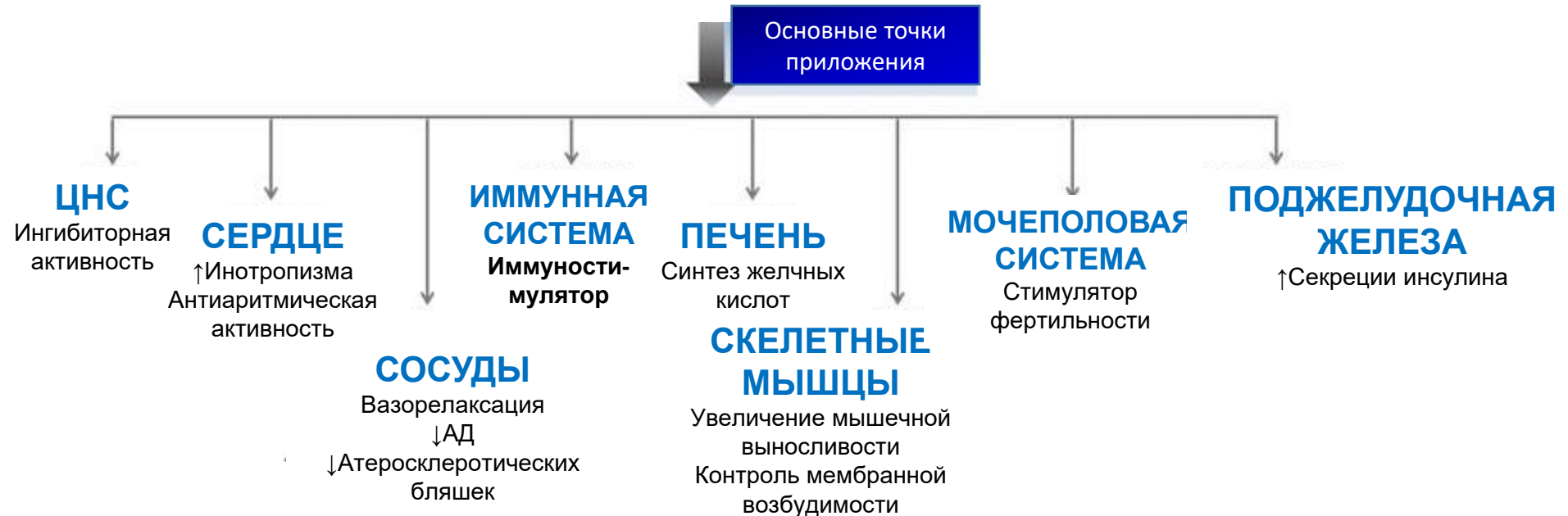
Леопольд
Гмелин



Физиологическое значение таурина

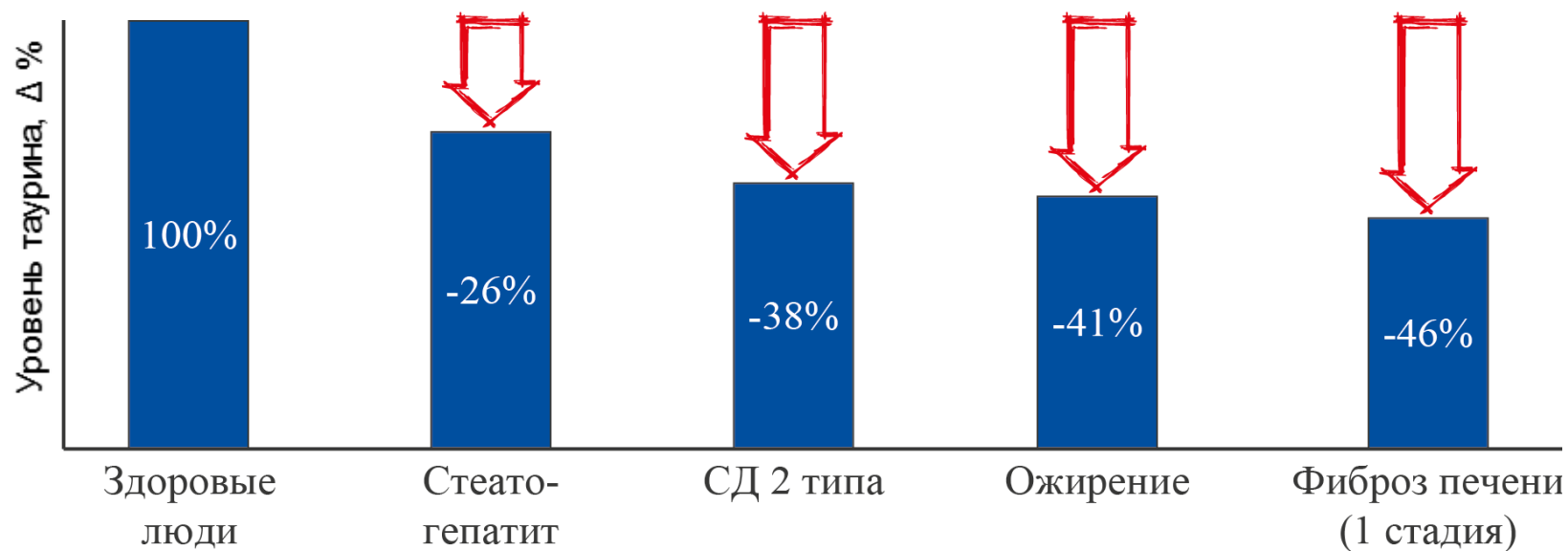


Осмолит
Регулятор ионного транспорта
Регулятор внутриклеточного Ca^{2+}
Антиоксидант
Противовоспалительный эффект Антипролиферативный эффект



У пациентов с ожирением, сахарным диабетом, заболеваниями печени значительно снижен уровень жизненно необходимой аминокислоты – таурина

Уровень таурина при различных патологиях



У пожилых людей концентрация таурина падает почти в 2 раза

Мировой интерес к таурину

Каждые 2 года, начиная с 1975 года, проходят **международные конгрессы по таурину**.
Инициаторы – ученые Японии, США и других стран



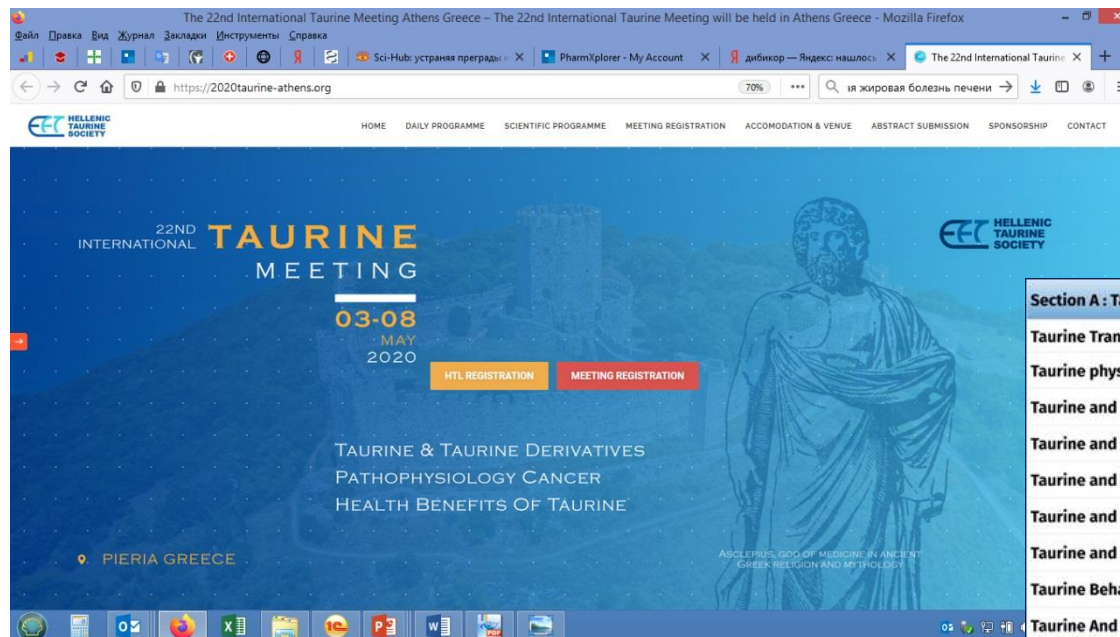
INTERNATIONAL TAURINE SOCIETY

Supporting taurine research

- 1975 Tucson, USA - "Taurine"
- 1977 Tucson, USA - "Taurine and Neurological Disorders"
- 1979 Philadelphia, USA - "Taurine on Excitable Tissues"
- 1980 Mexico City, Mexico - "Taurine in nutrition and Neurology"
- 1982 Tokyo, Japan - "Sulfur amino acids: Biochemical and Clinical Aspects"
- 1984 Hanasaari, Finland - "Taurine: Biological Actions and Clinical Perspectives"
- 1992 San Miniato, Italy - "Biology of Taurine: Methods & Mechanisms"
- 1994 Moguero, Spain - "Taurine: Functional Biochemistry, Physiology and Cardiology"
- 1996 Orange Beach, USA - "Nutritional Value and Mechanisms of Action"
- 1998 Cologne, Germany - "Taurine in Health and Disease"
- 2000 Osaka, Japan - "Taurine: Basic and Clinical Aspects"
- 2002 Tucson, USA - "Towards a Century of Progress"
- 2004 Siena, Italy - "Taurine and Excitable Tissues"
- 2006 Hawaii, USA - "Taurine in the 21st Century"
- 2008 Tampere, Finland - "Taurine Today"
- 2010 Shimoda, Japan - "Taurine for Future Healthcare"
- 2012 Florida, USA - "Taurine: A Wonder Molecule"
- 2014 Marakech, Morocco - "Mystique of Taurine"
- 2016 Krakow, Poland - "Taurine - a 'very essential' amino acid"
- 2018 Seoul, Korea - "Taurine and Brain Health"
- 2020 Athens, Greece – "Taurine and oncology"



22-й Международный конгресс по таурину, 3-8 мая 2020 г., Греция



Section A : Taurine physiology and pathophysiology

Taurine Transporter

Taurine physiology

Taurine and nervous system / Neurodegenerative disease / Psychiatry / Psychology

Taurine and Skin

Taurine and Cardiovascular System

Taurine and Nephrology

Taurine and exercise / muscle / athletics.

Taurine Behavior and Development

Taurine And Taurine Derivatives In Electron Transfer / Redox Potential

Section B: Taurine & Taurine derivatives

Infections

Inflammation and Autoimmunity

Infection and inflammation

Autoimmunity

Section C : Taurine & Taurine derivatives in anti-cancer therapy

In vitro research

In vivo research

Section D: Developments From Pharmaceutical Industry

Infant / Adult Development

Specific Diets

Medical Devices

Recent Patents On Taurine

Future Medical Use Of Taurine And Taurine Derivatives

Дибикор® - лекарственный препарат на основе таурина

Торговое название	Дибикор®
Производитель	ПИК-ФАРМА, Россия
МНН	Таурин
Фармакотерапевтическая группа	Метаболическое средство
Формы выпуска	Таблетки 250 мг и 500 мг, № 60
Показания	• Сахарный диабет 1 и 2 типа, в том числе с умеренной гиперхолестеринемией • Сердечно-сосудистая недостаточность • В качестве гепатопротектора
Противопоказания	Повышенная чувствительность к препарату
Возраст	С 18 лет
Дозировка	500 мг 2 раза в день 1 упаковка = 1 месяц лечения
Розничная цена	~ 500 руб.

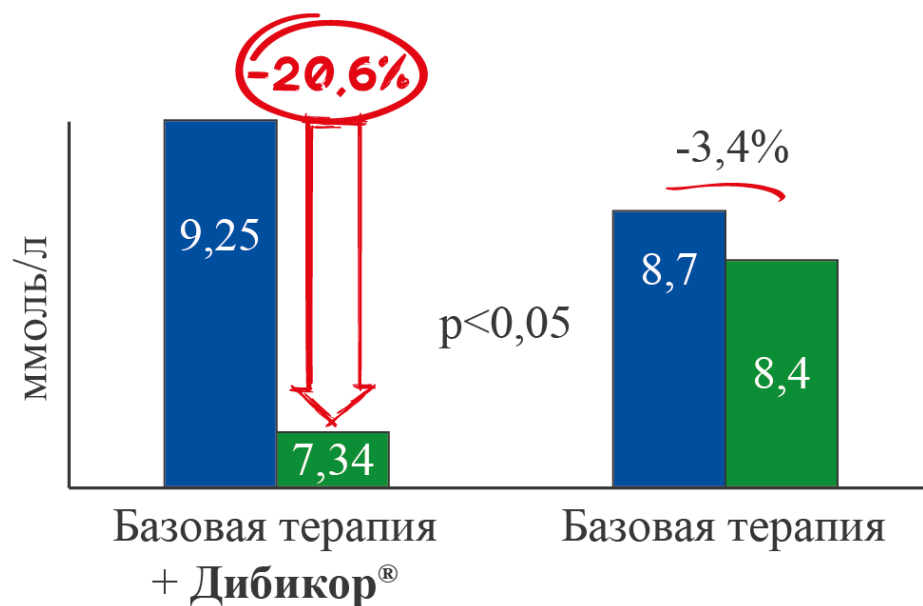
Клиническая эффективность лекарственного препарата Дибикор®



Дибикор® способствует нормализации уровня глюкозы

Открытое рандомизированное, сравнительное исследование эффективности и безопасности Дибикор® в сут. дозе 1 г в течение 4 месяцев у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и СД 2 типа, n=140**

Динамика уровня глюкозы натощак



■ до лечения
■ через 4 месяца

Базовая терапия:

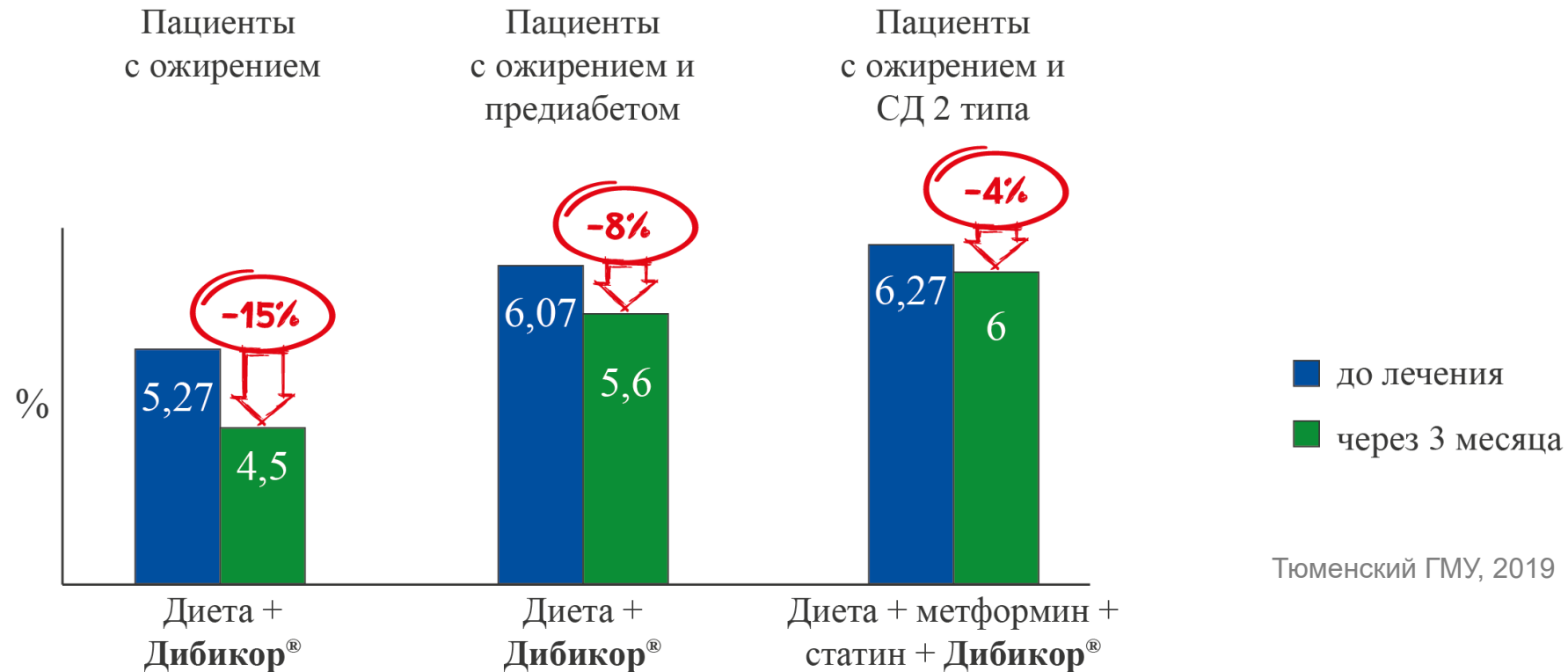
аторвастатин, метформин /гликлазид, эналаприл, бисопролол, спиронолактон, торасемид, ацетилсалициловая кислота, клопидогрель**

ВолгГМУ, Кафедра клинической фармакологии и интенсивной терапии, 2015 г.

Дибикор® способствует нормализации уровня гликированного гемоглобина

Ретроспективное исследование эффективности Дибикор® в суточной дозе 1 г в течение 3 месяцев у пациентов с ожирением и предиабетом, сахарным диабетом 2 типа, а также без нарушений углеводного обмена, n=60**

Динамика уровня гликированного гемоглобина



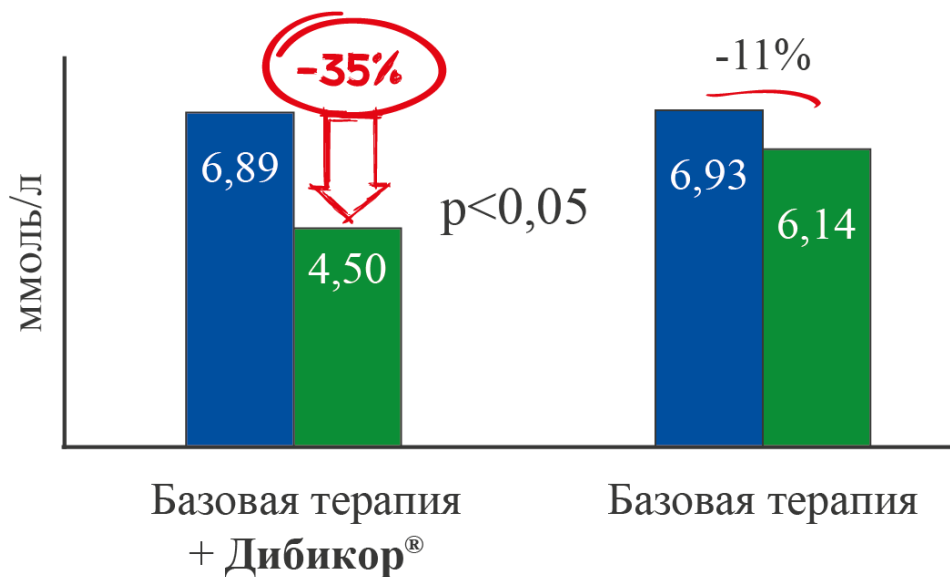
Гипогликемический эффект таурина и его механизмы действия



Дибикор® способствует нормализации уровня холестерина

Двойное, слепое, плацебо-контролируемое рандомизированное исследование эффективности Дибикор® в суточной дозе 1 г в течение 3 месяцев у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и хронической сердечной недостаточностью, n=80*

Динамика уровня общего холестерина



■ до лечения
■ после лечения

Базовая терапия:

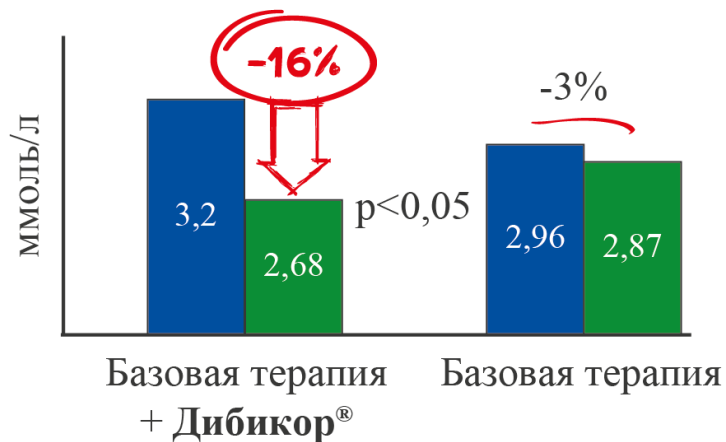
статины, метформин, производные сульфонилмочевины, ингибиторы дипептилпептидазы

Омский ГМУ, кафедра внутренних болезней, 2015 г.

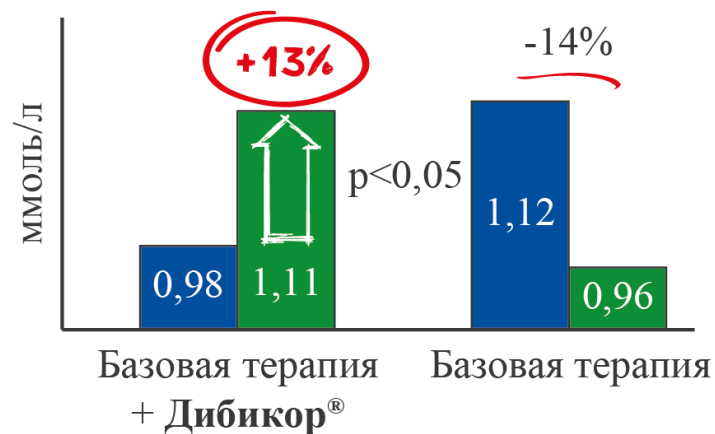
Дибикор® способствует нормализации уровня триглицеридов и ЛПВП

Открытое рандомизированное, сравнительное исследование эффективности и безопасности Дибикор® в сут. дозе 1 г в течение 4 месяцев у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и СД 2 типа, n=140**

Динамика уровня триглицеридов



Динамика уровня липопротеидов высокой плотности



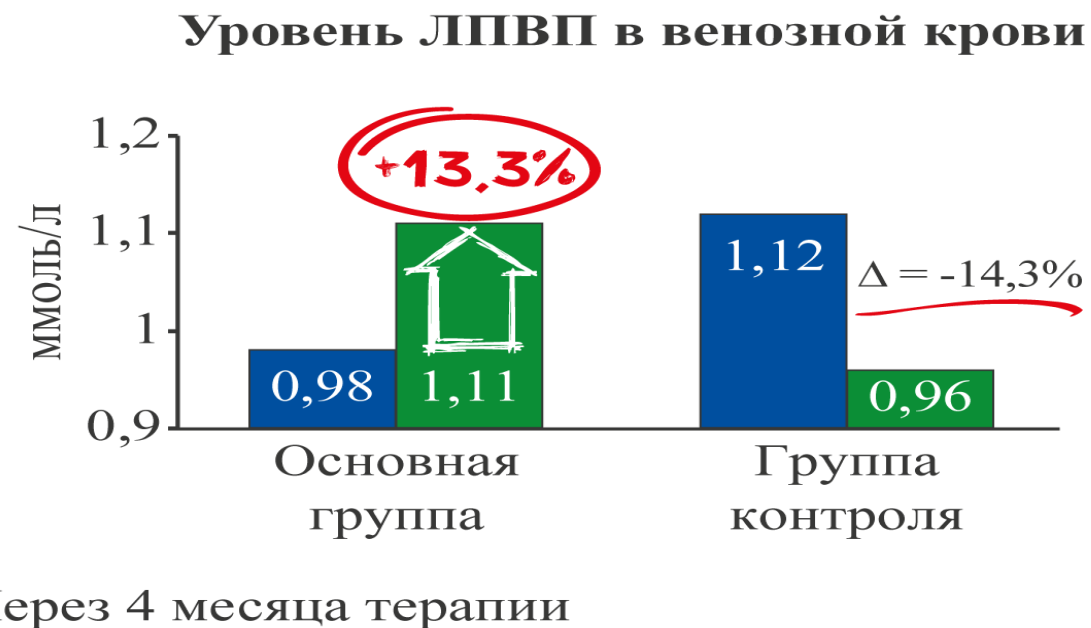
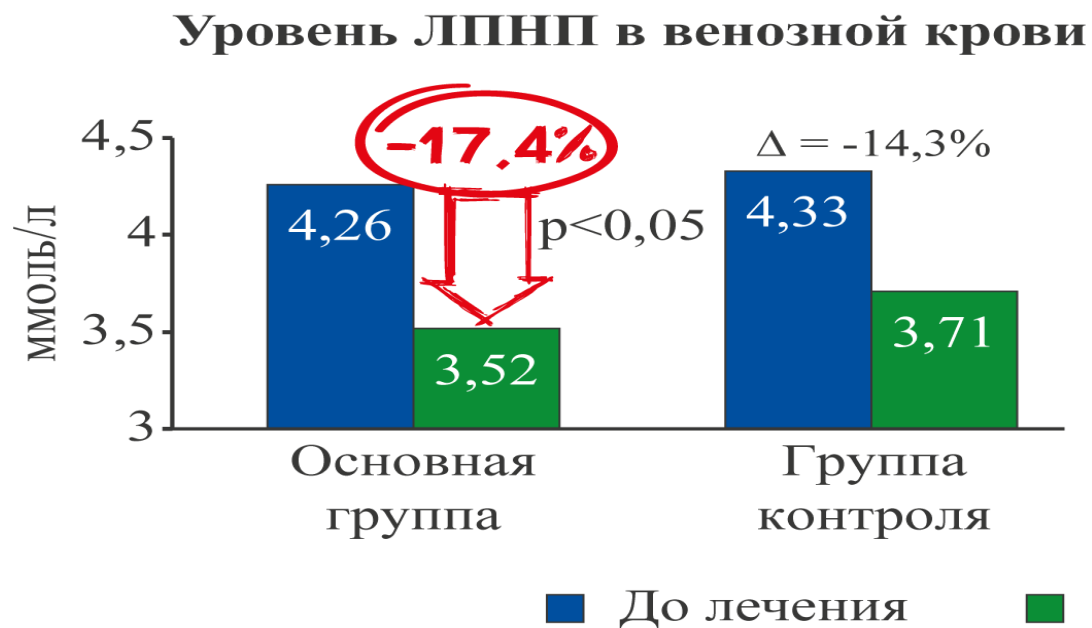
■ исходно ■ через 4 месяца терапии

Базовая терапия:

аторвастатин, метформин /гликлазид, налаприл, бисопролол, спиронолактон, торасемид, ацетилсалициловая кислота, клопидогрель**

ВолгГМУ, Кафедра клинической фармакологии и интенсивной терапии, 2015 г.

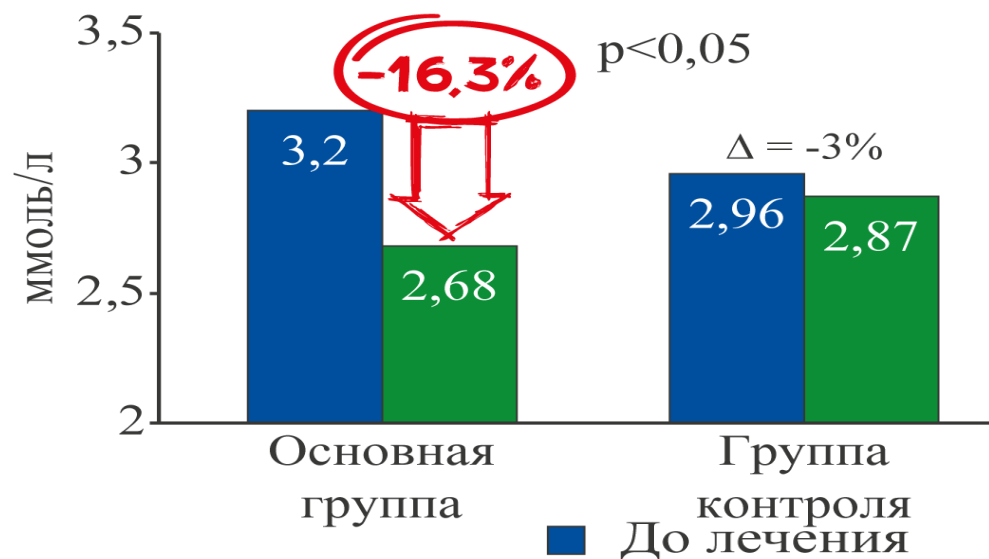
Влияние Дибикора на показатели липидного обмена у больных ХСН II-III ФК и СД 2-го типа, принимающих статины и пероральные сахароснижающие препараты (ПССП)*



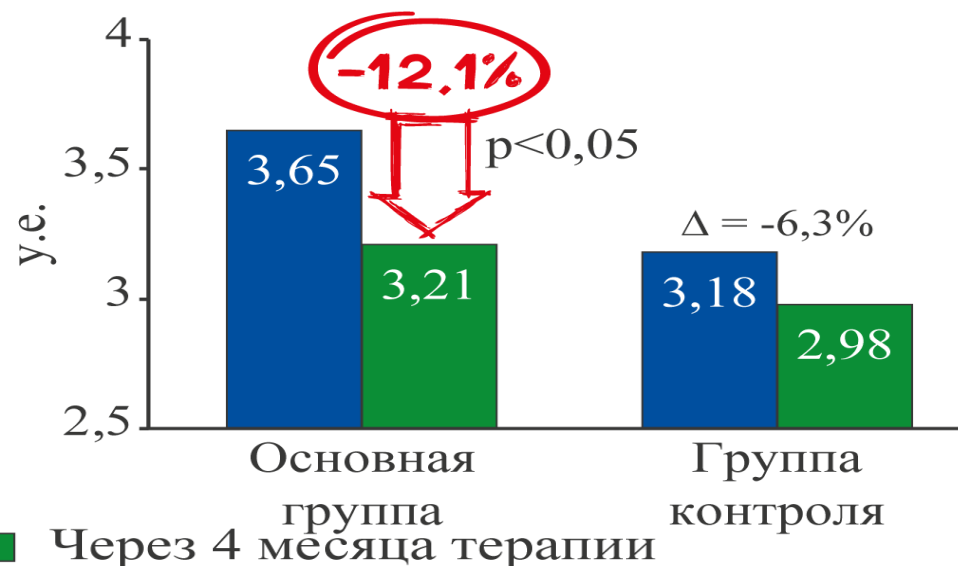
* - ВолГМУ г. Волгоград; Дибикор 500 мг 2 раза в день, 4 месяца, n=140, 45-65 лет.
Основная группа: Дибикор + иАПФ + β -блокаторы + аторвастатин 20 мг + антиагреганты + ПССП (метформин + гликлазид-МВ)
Группа контроля: аналогичная терапия без Дибикора

Влияние Дибикора на показатели липидного обмена у больных ХСН II-III ФК и СД 2-го типа, принимающих статины и пероральные сахароснижающие препараты (ПССП)*

Уровень ТГ в венозной крови



Индекс атерогенности

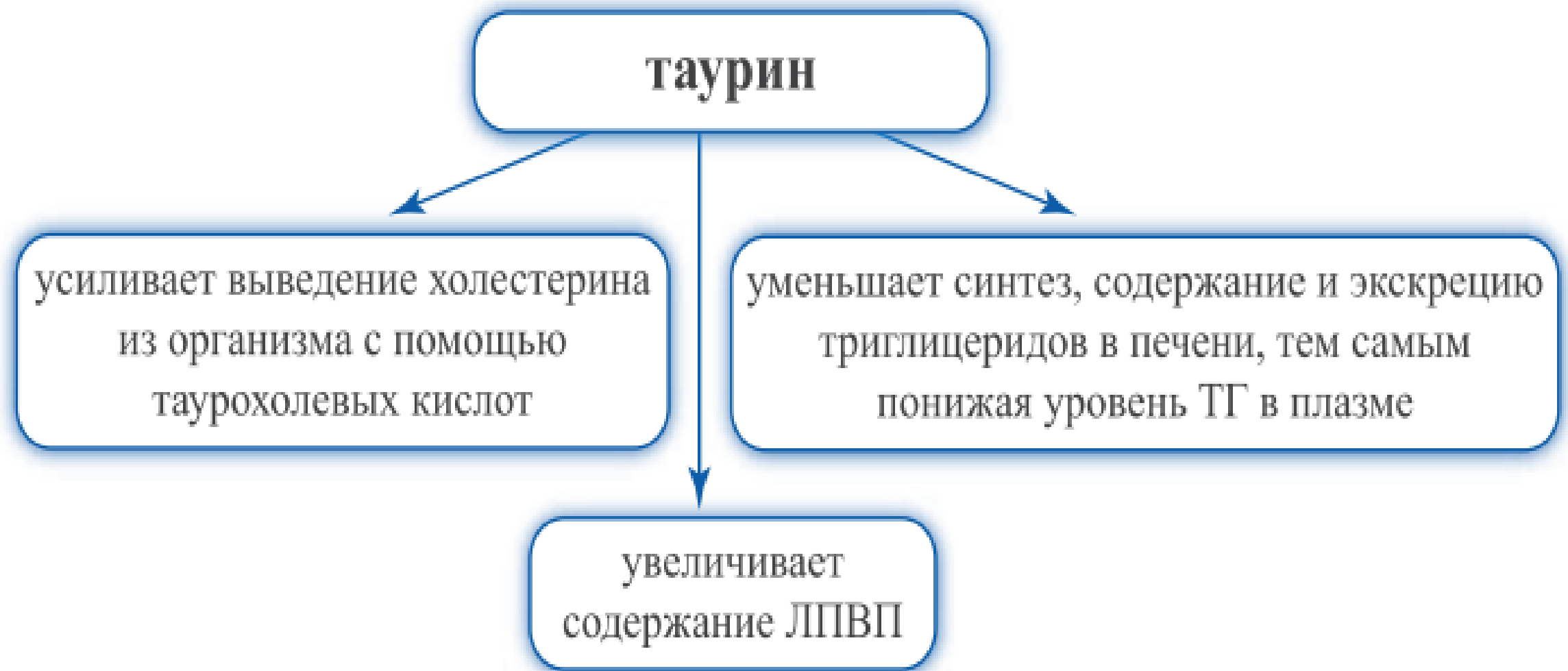


**Таурин (Дибикор) включен в Национальные рекомендации
ВНОК «Кардиоваскулярная профилактика»**

Глава 12.3 Гиполипидемическая терапия при сахарном диабете 2-го типа

* - ВолГМУ г. Волгоград; Дибикор 500 мг 2 раза в день, 4 месяца, n=140, 45-65 лет.
Основная группа: Дибикор + иАПФ + β-блокаторы + аторвастатин 20 мг + антиагреганты + ПССП (метформин + гликлазид-МВ)
Группа контроля: аналогичная терапия без Дибикора

Механизм гиполипидемического действия Дибикора (таурина)

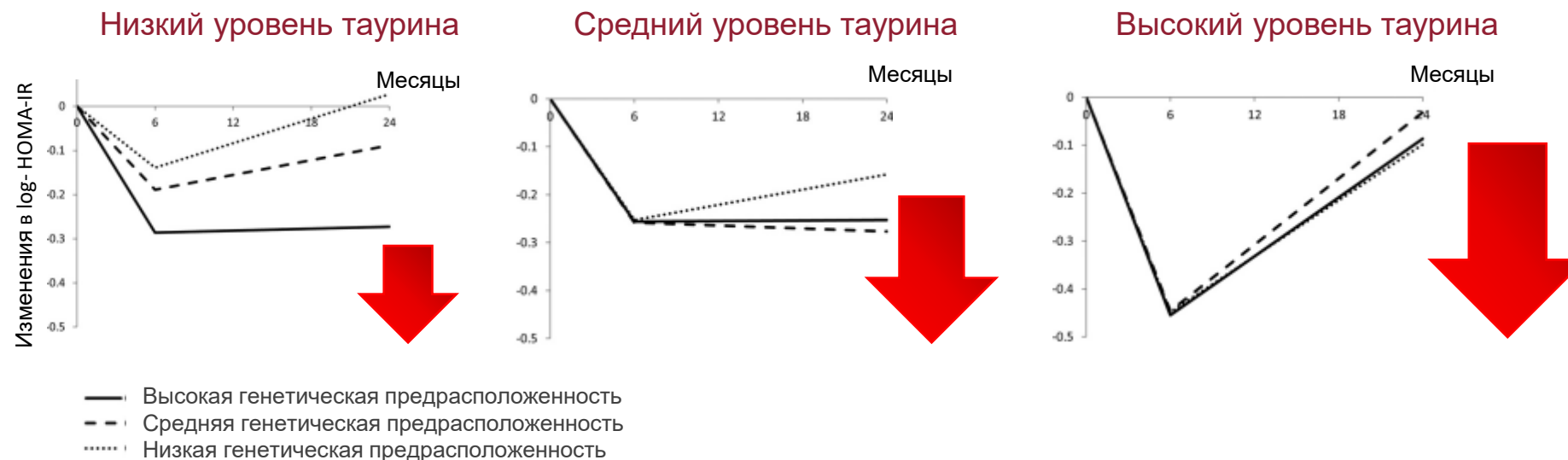


Гиполипидемический эффект таурина и его механизмы действия



Уровень таурина в крови, инсулинорезистентность, генетическая предрасположенность к диабету у пациентов с ожирением

Рандомизированное исследование по оценке влияния уровня таурина на изменение инсулинорезистентности по индексу HOMA-IR у пациентов с ожирением на фоне диеты в зависимости от наличия/отсутствия генетической предрасположенности к СД2 (n=711, 2 года, Германия, США)



Таурин улучшает чувствительности к инсулину, дифференцированно модулируя генетическую предрасположенность к сахарному диабету у пациентов с избыточным весом/ ожирением на фоне диеты

По данным исследования DIREG с участием 30,8 тыс. людей
в России 27% населения страдает НАЖБП¹⁰

Биохимические признаки НАЖБП*

↑ ферментов
цитолиза
(АЛТ, АСТ)

↑ ферментов
холестаза
(ЩФ, ГГТП)

↑ липидов
(ОХС, ТГ,
ЛПНП)

При СД 2-го типа НАЖБП встречается в 63%,
при ожирении – в 95-100% случаев¹¹

Дефицит таурина в печени ассоциируется со следующими нарушениями

- Нарушение выделения желчи
- Образование камней
- Нарушение обмена холестерина и липидов

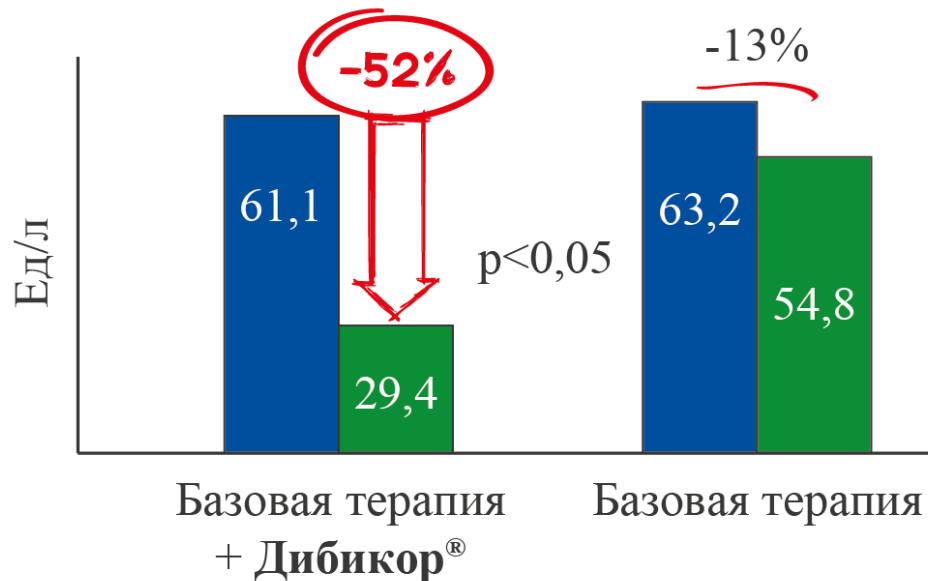
Таурин при диффузных заболеваниях печени

- Повышает кровоток
- Улучшает микроциркуляцию
- Снижает выраженность цитолиза

Дибикор® снижает выраженность стеатоза печени

Проспективное сравнительное рандомизированное исследование влияния Дибикор® в суточной дозе 1 г в течение 6 месяцев на выраженность фиброза печени, структурные и функциональные параметры печени у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени, n=60*

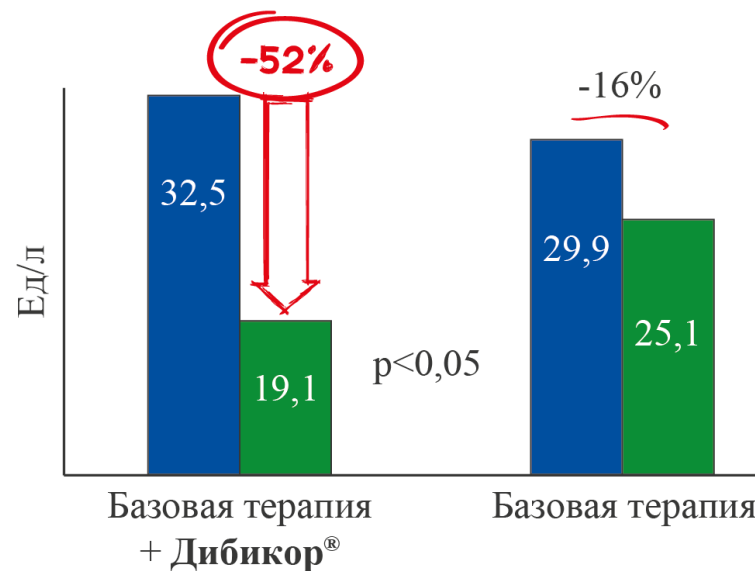
Динамика уровня АЛТ



Базовая терапия:

аторвастатин, метформин, эналаприл, бисопролол, спиронолактон, торасемид, ацетилсалициловая кислота

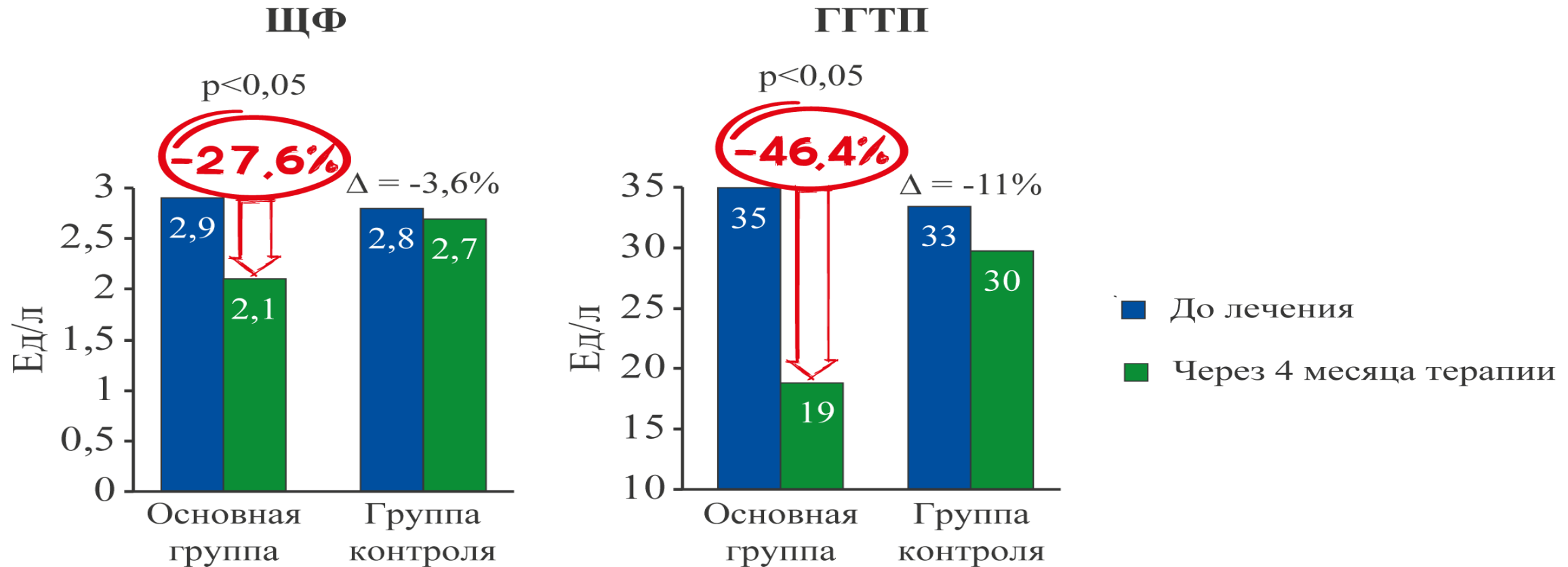
Динамика уровня АСТ



■ до лечения ■ через 3 месяца

ВолГМУ, Кафедра клинической фармакологии и интенсивной терапии, 2018 г.

Влияние Дибикора на уровень ферментов холестаза в крови у больных с СД 2-го типа и сопутствующей НАЖБП*

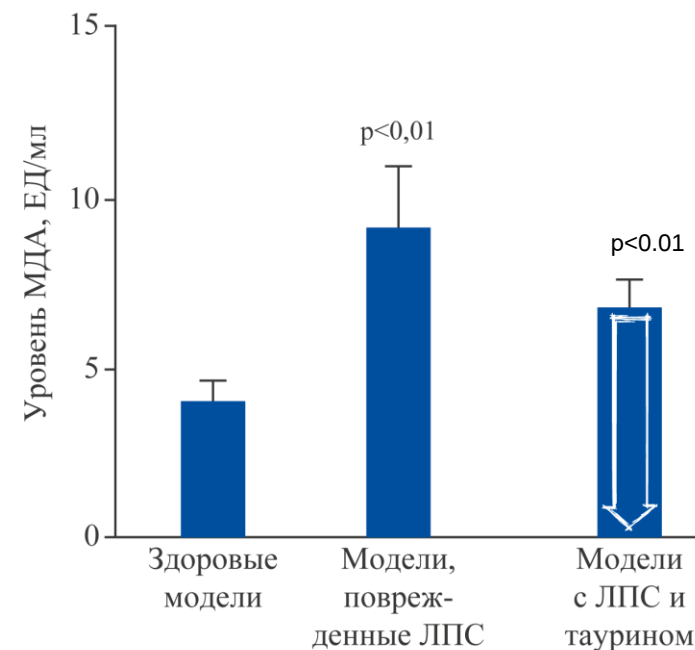
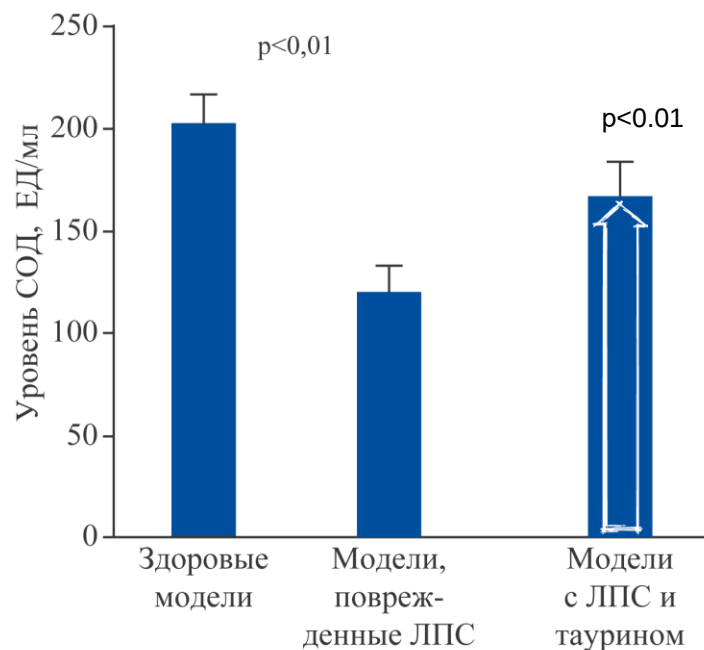


* - ВолГМУ г. Волгоград; Дибикор 500 мг 2 раза в день, 4 месяца, n=140, 45-65 лет.

Основная группа: Дибикор + иАПФ + β -блокаторы + аторвастатин 20 мг + антиагреганты + ПССП (метформин + гликлазид-МВ)

Группа контроля: аналогичная терапия без Дибикора

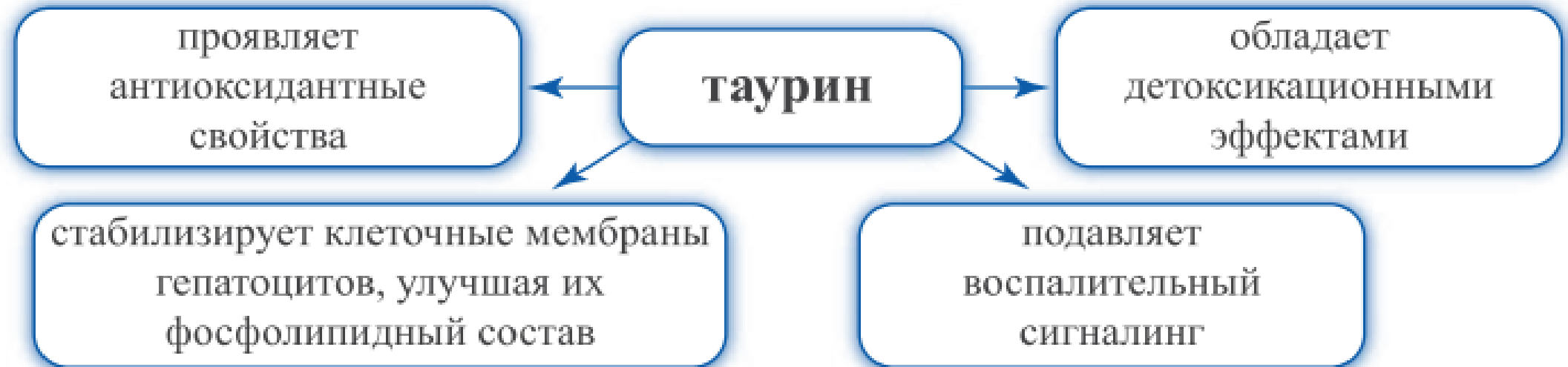
Таурин оказывает антиоксидантную защиту гепатоцитов



Таурин достоверно повышает активность супероксиддисмутазы (СОД) и снижает уровень малонового альдегида (МДА) - продукта перекисного окисления липидов - при их повреждении липополисахаридами (ЛПС) в эксперименте

Липополисахариды = эндотоксин (синонимы)

Механизм гепатопротективного действия Дибикора (таурина)



Механизм холеретического эффекта Дибикора (таурина)



Механизм антифибротического действия Дибикора (таурина)

таурин

```
graph TD; A[таурин] --> B[снижает выработку провоспалительных и фиброгенных медиаторов (TNF-α, IL-6, NF-κB, TGF-β1)]; A --> C[снижает активность звездчатых клеток, продуцирующих коллаген]; A --> D[уменьшает накопление коллагена в печени (снижение коллагена IV типа, ТИМП-1)];
```

снижает выработку провоспалительных и фиброгенных медиаторов (TNF- α , IL-6, NF- κ B, TGF- β 1)

снижает активность звездчатых клеток, продуцирующих коллаген

уменьшает накопление коллагена в печени (снижение коллагена IV типа, ТИМП-1)

Дибикор® включён в

- ✓ Клинические рекомендации НОГР, РНМОТ «Алкогольная болезнь печени», 2020г
- ✓ Клинические рекомендации НОГР, РНМОТ «Лекарственные поражения печени», 2020г
- ✓ Клинические рекомендации НОГР, РНМОТ « Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослых», 2021г



Клинические рекомендации

Алкогольная болезнь печени

МКБ 10: K70

Год утверждения (частота пересмотра): 2019 (пересмотр каждые 3 года)

Таурин (2-аминоэтансульфоновая кислота) – наиболее распространенная свободная аминокислота в организме человека, играющая важную роль в таких биологических процессах, как конъюгация желчных кислот, поддержание гомеостаза кальция, осморегуляция и стабилизация мембран. Мембраностабилизирующие, антиоксидантные и гепатопротекторные свойства позволяют рассматривать таурин в качестве средства для профилактики и лечения СУР2Е1-ассоциированных повреждений печени, в т. ч. при передозировке парацетамола [35]. Показано, что 1000 мг/сут в течение месяца может быть использован для профилактики и лечения лекарственного поражения печени у пациентов, получающих противотуберкулезную терапию [36]. Комбинация таурина и УДХК оказывает иммуномодулирующее влияние, снижая концентрацию цитокинов: ИЛ-4 - на 30,05%, ИЛ-6 - на 36,61%, ФНО-α - на 49,19% и CD8 - на 10,42%, и повышая количество CD3 - на 7,55%, CD4 - на 10,93%, CD16 - на 29,52%, иммунорегуляторный индекс на 24,39%.

В ряде исследований продемонстрирована возможность применения таурина в качестве гепатопротектора у пациентов с онихомикозом, получающих терапию противогрибковыми препаратами. В группе больных, получавших итраконазол в сочетании с таурином (500 мг 2 раза в день на протяжении всего курса противогрибковыми препаратами), независимо от длительности проводимой терапии, достоверных биохимических признаков цитолиза и холестаза выявлено не было, что может быть опосредовано возможностью таурина предупреждать снижение активности

3.1. Медикаментозное лечение

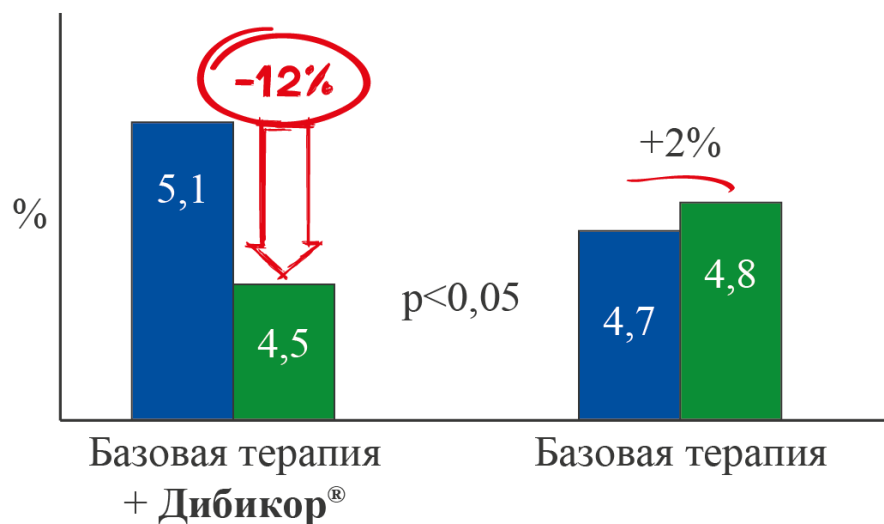
Таблица 15. Фармакологические классы препаратов, используемых в терапии АБП

Фармакологический класс	Препараты
Системные глюкокортикостероиды	Преднизолон
Ингибиторы фосфодиэстеразы	Пентоксифиллин
Детоксирующие вещества	N-ацетилцистеин
Гепатопротекторы	Урсодезоксихолевая кислота Метадоксин
	Эссенциальные фосфолипиды Препараты расторопши
	Адеметионин L-орнитин L-аргинин Таурин

Дибикор® достоверно уменьшает объем висцерального жира

Проспективное сравнительное рандомизированное исследование влияния Дибикор® в суточной дозе 1 г в течение 6 месяцев на уровень висцерального ожирения и выраженность дисфункции висцерального жира у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени, n=90*

Динамика индекса висцерального ожирения



■ до лечения
■ через 6 месяцев

Базовая терапия:

аторвастатин, метформин, эналаприл, бисопролол, спиронолактон, торасемид, ацетилсалициловая кислота

ВолгГМУ, Кафедра клинической фармакологии и интенсивной терапии, 2019 г.

РОЛЬ ТАУРИНА В ПАТОГЕНЕЗЕ ОЖИРЕНИЯ



FXR - ядерные фарнезоидные X-рецепторы

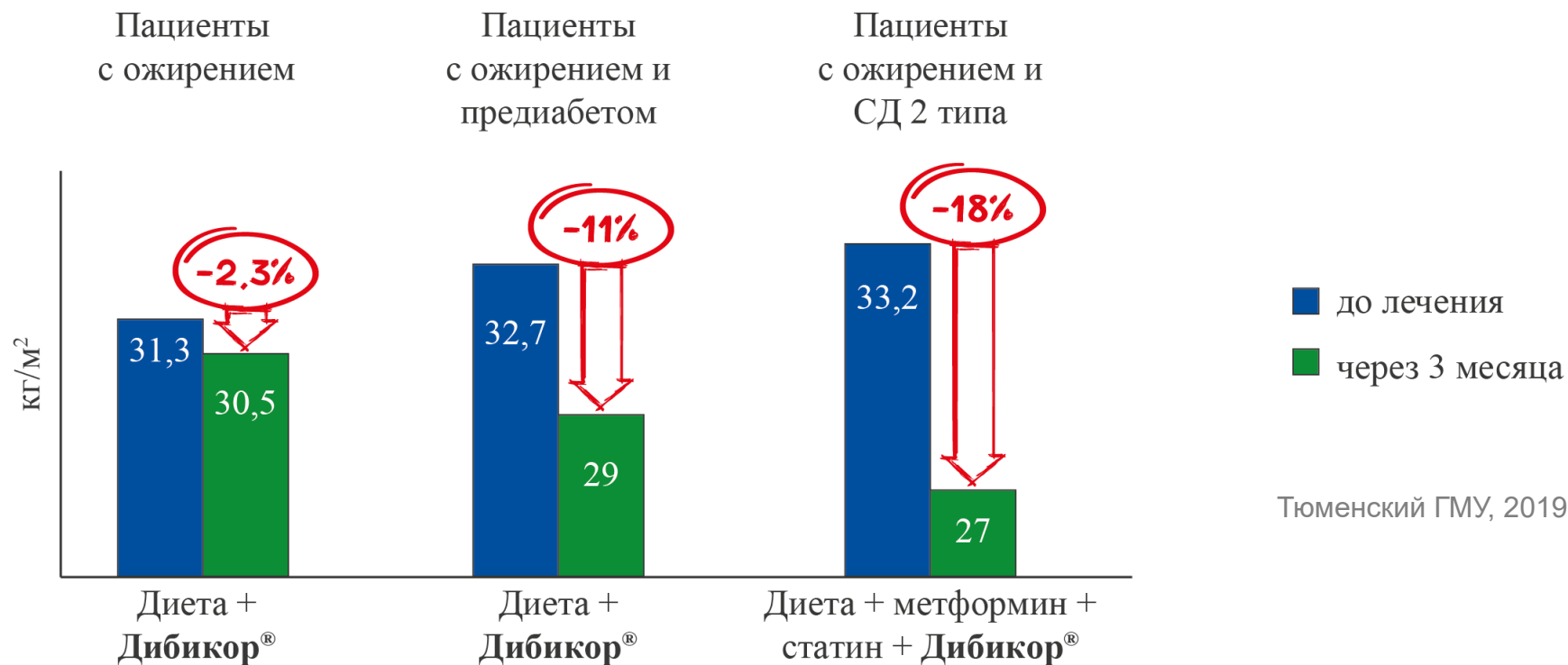
TGR5 - G-белок-связанные мембранные рецепторы желчных кислот

- Влияет на преобразование преадипоцитов в адипоциты
- Значительно повышает уровень адипонектина в плазме
- Непосредственно влияет на липидный обмен в белой жировой ткани
- Является физиологическим модулятором воспалительного ответа жировой ткани
- Является регулятором митохондриального функционирования любой клетки
- Увеличивает продукцию желчных кислот (*таурин-конъюгированных ЖК*)
- Оказывает анорексигенное действие

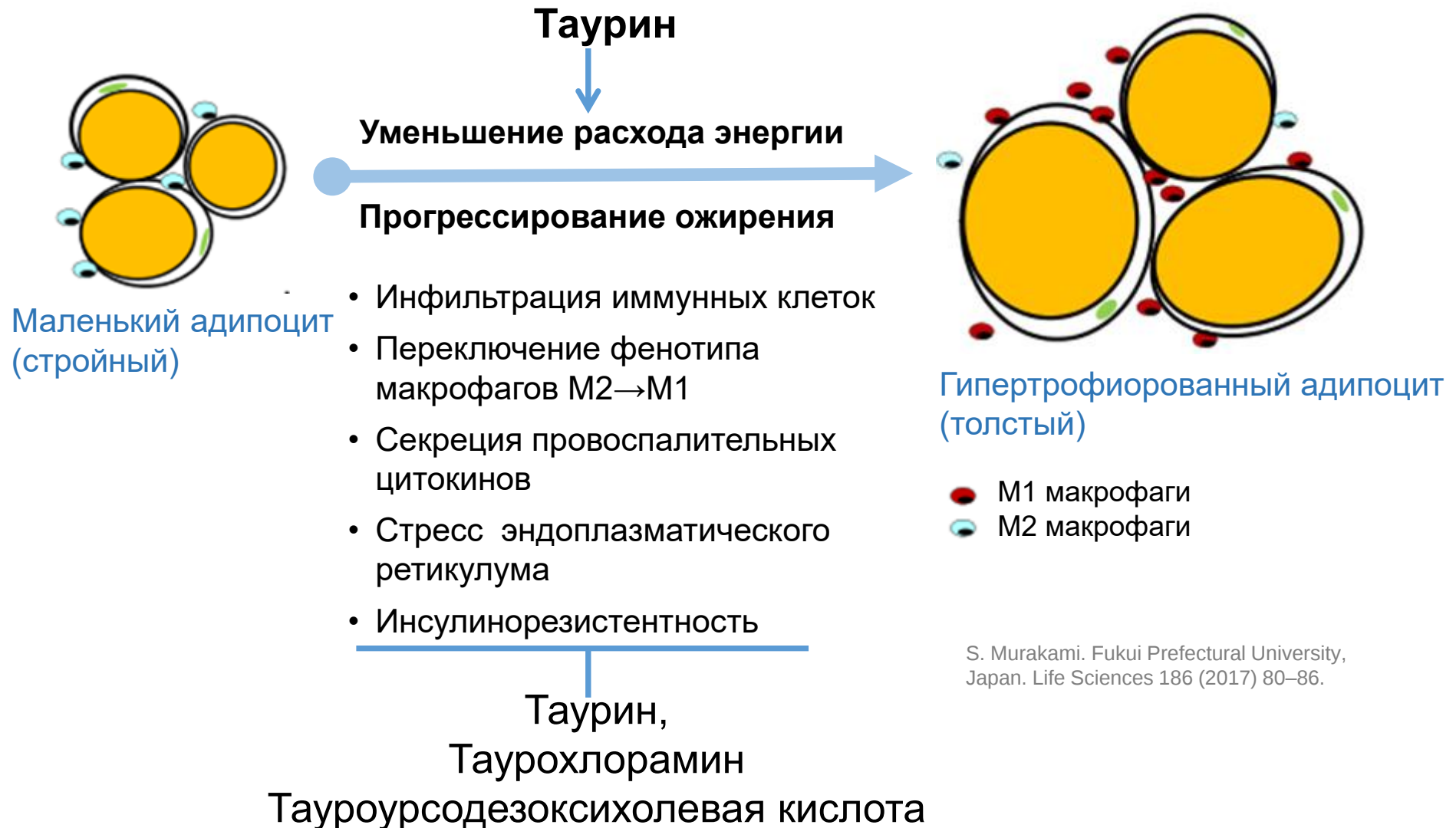
Дибикор® способствует снижению индекса массы тела

Ретроспективное исследование эффективности Дибикор® в суточной дозе 1 г в течение 3 месяцев у пациентов с ожирением и предиабетом, сахарным диабетом 2 типа, а также без нарушений углеводного обмена, n=60**

Динамика индекса массы тела



Физиологическая и патофизиологическая роль таурина в жировой ткани в отношении ожирения

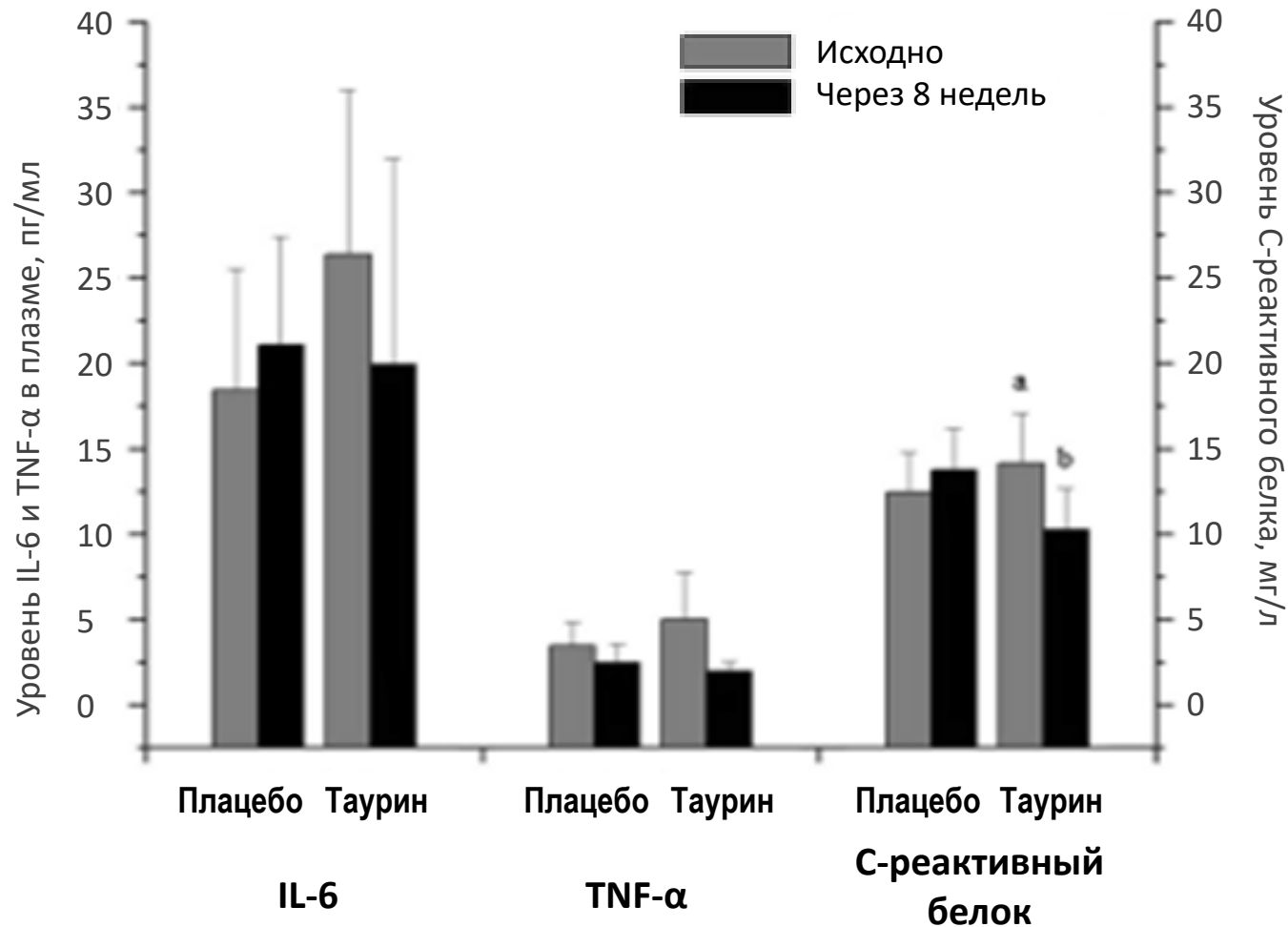


S. Murakami. Fukui Prefectural University,
Japan. Life Sciences 186 (2017) 80–86.

Таурин способствует повышению концентрации адипонектина и снижению маркеров воспаления при ожирении

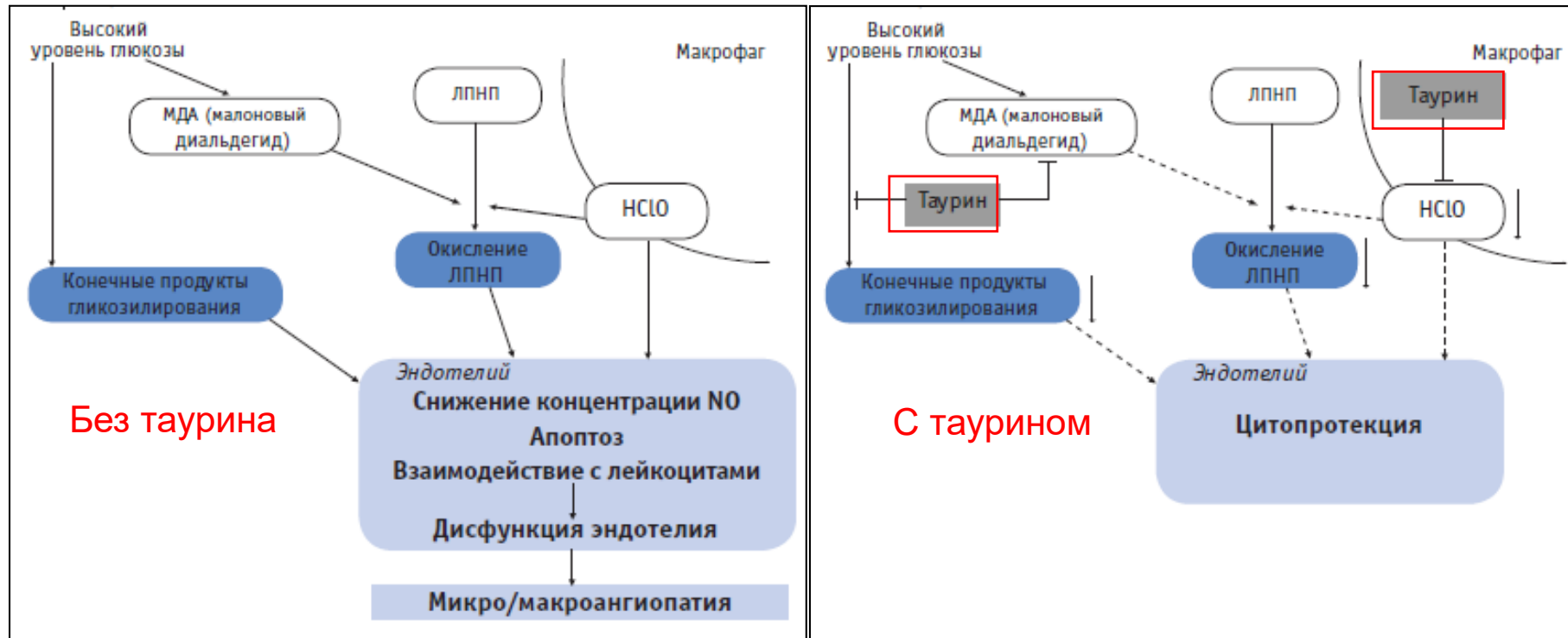
Двойное слепое плацебо-контролируемое исследование изучения влияния таурина на окислительный стресс и воспаление у пациентов с ожирением

Уровень интерлейкина-6, фактора некроза опухоли и С-реактивного белка



F. T. Rosa et al. Oxidative stress and inflammation in obesity after taurine supplementation: a double-blind, placebo-controlled study. Eur J Nutr (2014) 53:823–830

Таурин оказывает цитопротективное действие - предупреждает дисфункцию эндотелия, вызванную гипергликемией

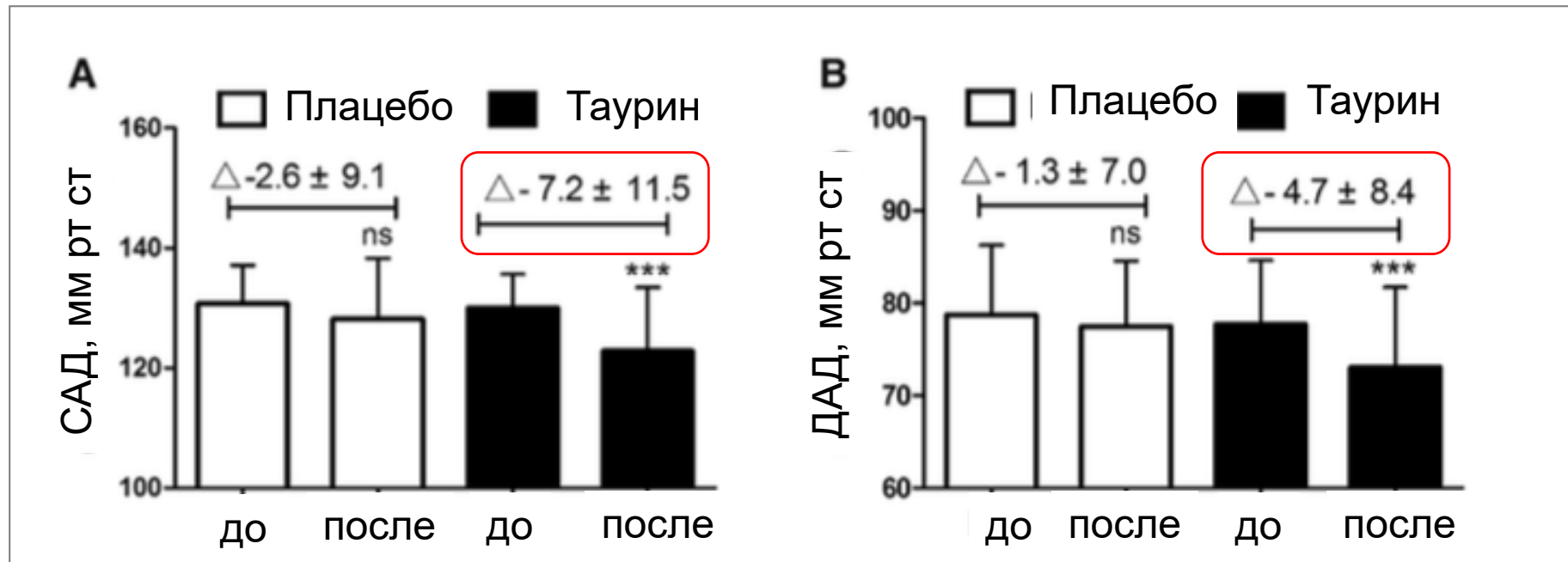


Таурин ингибирует:

1. образование конечных продуктов гликозилирования;
2. окисление ЛПНП (oxLDL) за счет уменьшения образования малонового диальдегида и гипохлористой кислоты;
3. HClO гипохлористо-зависимое снижение концентрации NO;
4. взаимодействие лейкоцитов с эндотелием.

Таурин способствует снижению систолического и диастолического АД у больных с прегипертензией

Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование по изучению влияния таурина на АД у пациентов с прегипертензией (n=120, 3 месяца)



Гипотензивный эффект таурина и его механизмы действия

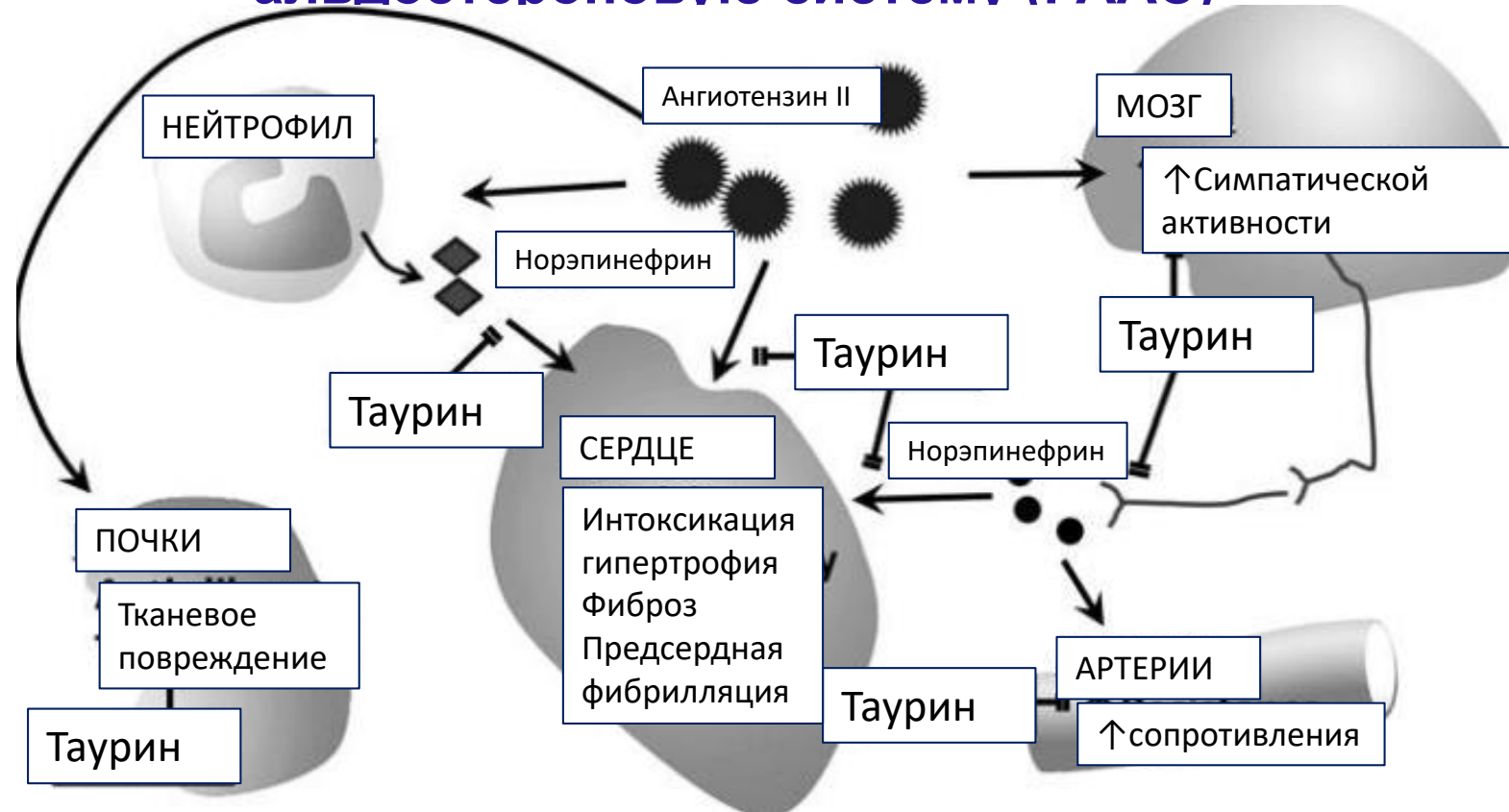


Таурин как физиологический антагонист ангиотензина II



Физиологический антагонист Ang II, снижает содержание ЛПНП в крови, уменьшает перегрузку кардиомиоцитов кальцием, протекция миокарда при «ишемии-реперфузии»

Влияние таурина на активность ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС)



Таурин может предотвращать норэпинефрин (NE) и ангиотензин (Ang II) - индуцированную кардиотоксичность и Ang II-индуцированную гипертрофию и фиброз, повышение артериального давления в ответ на норэпинефрин-, Ang II-связанных сверхактивациях симпатической нервной системы, Ang II-связанную почечную дисфункцию и Ang II-опосредованную фибрилляцию предсердий

Перспективы клинических исследований применения таурина

В настоящее время на сайте **ClinicalTrials.gov** зарегистрировано **46 клинических исследований**, посвященных применению **таурина** в различных областях клинической практики

Наиболее интересными являются ожидаемые в настоящее время результаты следующих клинических исследований:

Effect of Taurine on Glycemic Control in Type I and Type II Diabetic Patients

ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01226537

Normal Values of Oxidative Stress, Taurine, and Related Markers

ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02649777

Effect of Taurine on Portal Hemodynamics in Patients With Advanced Liver Cirrhosis

ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02344719

Taurine Supplementation on Lower Extremity Vasculopathy in Patients With Diabetes



Дибикор®



**Комплексный подход к лечению
метаболического синдрома**

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!