

Выяснен механизм ингибирования печеночного глюконеогенеза метформином

Неадекватное повышение печеночного глюконеогенеза играет значительную роль в развитии гипергликемии у пациентов с сахарным диабетом (СД) 2 типа. Известно, что метформин снижает уровень глюкозы крови путем ингибирования глюконеогенеза, но механизм этого его действия до сегодня не был полностью описан. В недавнем времени были идентифицированы протеины SIRT1 и GCN5, которые являются регуляторными факторами экспрессии генов глюконеогенеза. Они оказывают воздействие на белок CREB (cyclic AMP response element-binding protein) – один из наиболее хорошо изученных и важных транскрипционных факторов – путем ингибирования белка TORC2 (transducer of regulated CREB activity 2), являющегося регулятором активности CREB. Кроме того, SIRT1 и GCN5 способны снижать уровень коактиватора PPAR (peroxisome proliferator-activated receptor) – транскрипционных факторов из семейства ядерных гормональных рецепторов, управляющих активностью многих генов и являющихся центральными регуляторами липидного и углеводного обмена. Изменения их активности вследствие естественного полиморфизма и внешних факторов, в частности уровня потребления жиров, имеют прямое отношение к развитию ожирения, СД и сердечно-сосудистых заболеваний.

В данном исследовании было показано, что метформин, вводимый в дозе 250 мг/кг в сутки в течение 7 дней, увеличивает уровни печеночных белков GCN5 и его матричной РНК, а также повышает активность и содержание SIRT1. Эти изменения были связаны со снижением уровня протеина TORC2 и коактиватора PPAR, что приводило к уменьшению уровня глюкозы крови. При этом блокирование SIRT1 частично нивелировало влияние метформина на глюконеогенез. Эти данные свидетельствуют о том, что активность GCN5 и SIRT1 является одним из определяющих факторов возникновения аномально повышенной продукции глюкозы печенью путем глюконеогенеза. В заключение авторы отметили, что полученная в ходе исследования информация позволяет определить индукцию данных белков как потенциальную терапевтическую стратегию в лечении СД 2 типа.

Paul W. et al. *Journal of Endocrinology* April 2010; 205, DOI: 10.1677/JOE-09-0345

Диета, богатая катехоламинами, способствует повышению уровня катехоламинов в моче

Диагностика феохромоцитомы основывается на определении повышенного уровня катехоламинов (адреналина, норадреналина и дофамина) и их метаболитов в моче. Целью данного исследования являлось определение влияния обогащенной данными гормонами диеты на концентрацию свободных и деконъюгированных катехоламинов в моче у здоровых добровольцев. В нем приняли участие 27 человек, которые употребляли богатые катехоламинами продукты (орехи и фрукты).

В результате было показано, что при катехоламин-обогащенной диете наблюдается существенное повышение экскреции с мочой деконъюгированных дофамина и норадреналина (до 20 и 10 раз по сравнению с нормой соответственно). В то же время влияние данного характера питания на уровень свободного дофамина и норадреналина было менее выраженным, хотя их концентрация также повышалась (до 1,5 раза по сравнению с нормой). Экскреция свободного и деконъюгированного адреналина с мочой существенно не менялась.

Авторы исследования сделали вывод, что экскреция деконъюгированных норадреналина и дофамина с мочой существенно зависит от потребления продуктов, богатых катехоламинами, что может выступать

причиной ложноположительной диагностики феохромоцитомы. Полученные результаты показывают, что в диагностическом алгоритме данного заболевания следует избегать оценки уровня деконъюгированных катехоламинов и лишь определять в моче свободные фракции этих гормонов.

Wilhelmina H. A. et al. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, April 9, 2010, doi:10.1210/jc.2009-2589

Уровень тестостерона ассоциирован с физической активностью

Общеизвестно, что сниженный уровень физической активности связан с повышенной заболеваемостью и смертностью. В данном исследовании проводилось изучение влияния уровня половых гормонов на активность и работоспособность у мужчин.

Среди 1445 мужчин (средний возраст 61,0±9,5 года) был проведен анализ уровней тестостерона и степени физической активности и работоспособности. Было показано, что более высокие концентрации полового гормона ассоциированы с большей физической выносливостью (p=0,008) и средней скоростью ходьбы (p=0,048), а также со снижением риска возникновения проблем со здоровьем (отношение шансов 0,72; p=0,01).

Авторы исследования сделали вывод, что низкий базовый уровень тестостерона связан со сниженной физической активностью и повышенной заболеваемостью. Пока не понятно, является ли этот факт поводом для назначения заместительной гормональной терапии таким пациентам. Ответ на этот вопрос могут дать лишь рандомизированные клинические испытания.

Joanne B. et al. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, April 9, 2010, doi:10.1210/jc.2009-2589

Врожденный идиопатический гипогонадотропный гипогонадизм: роль в развитии клиники заболевания гипоталамуса, гипофиза и гонад

Идиопатический гипогонадотропный гипогонадизм (ИГГ) связан с нарушениями продукции гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРГ). Заместительная терапия препаратами ГнРГ у большинства пациентов с ИГГ приводит к нормализации уровней сывороточных ЛГ, ФСГ и тестостерона, а также восстановлению нарушенного гаметогенеза. Однако у некоторых больных наблюдаются нетипичный ответ на лечение и отсутствие восстановления репродуктивной функции, что может свидетельствовать о наличии нескольких точек приложения генетического дефекта при этом заболевании.

Целью данного исследования было изучение клинических, биохимических генетических характеристик мужчин с нетипичным ответом на заместительную гормональную терапию при ИГГ для определения дополнительных дефектов в гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси. В исследование были включены 90 пациентов мужского пола с ИГГ, в анамнезе которых присутствовали долгосрочные ударные курсы лечения препаратами ГнРГ (более 30 в год). Проводилось определение сывороточных уровней тестостерона, ЛГ, ФСГ и ингибина В, а также количества сперматозоидов в эякуляте и последовательность ИГГ-ассоциированных генов.

В результате 26% включенных в исследование мужчин проявили нетипичные ответы на заместительную терапию препаратами ГнРГ, что выражалось сохранением сниженного уровня гонадотропина и гипофункции гонад. Некоторые пациенты достигли нормального сперматогенеза и уровня тестостерона, однако только на фоне повышенных концентраций гонадотропина, что свидетельствует о неадекватном реагировании на него гонад. У незначительного числа мужчин наблюдалась азооспермия на фоне нормального гормонального профиля и размера гонад, что связывали с первичным дефектом сперматогенеза. Генные мутации были выявлены только в гене KAL1.

Таким образом, авторы исследования сделали вывод, что, кроме недостаточности ГнРГ, на развитие ИГГ могут влиять гипофизарно-гонадные дефекты, о чем можно

судить по отсутствию эффекта заместительной терапии препаратами ГнРГ.

Sykiotis G.P. et al. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, April 9, 2010, doi:10.1210/jc.2009-2589

Нарушение функции щитовидной железы и риск развития инсульта

Инсульты с неустановленной причиной составляют 1/3-1/4 всех ишемических инсультов среди молодых людей. При этом гипертиреоз никогда не рассматривался в качестве потенциального фактора риска развития инсульта. По оценкам ВОЗ, данным заболеванием страдают от 0,5 до 2% населения планеты, в том числе значительная часть лиц молодого возраста.

Согласно результатам исследования, проведенного на базе Тайванского медицинского университета, нарушение функций щитовидной железы увеличивает риск инсульта у лиц молодого возраста на 44%. Ученые проанализировали медицинские данные 3 176 пациентов с диагнозом гипертиреоза, который был установлен с 1998 по 2001 год, и 25 408 молодых лиц группы сравнения, не страдающих заболеваниями щитовидной железы. Средний возраст участников составил 32 года. Наблюдение длилось 5 лет, в течение которых регистрировались все случаи ишемических инсультов. За этот период всего было выявлено 198 эпизодов данного заболевания (0,7%), при этом в группе гипертиреоза его частота составила 1%, а в группе сравнения – 0,6%.

После стандартизации полученных данных по возрасту, полу, уровню доходов, месту проживания, уровню артериального давления, наличию СД, нарушению сердечного ритма, уровню холестерина, ишемической болезни сердца и приему противоаритмических лекарственных препаратов риск возникновения инсульта в течение 5-летнего периода оказался на 44% выше у пациентов с гипертиреозом по сравнению с общей популяцией.

Таким образом, исследование показало связь между гипертиреозом и риском развития ишемического инсульта у лиц молодого возраста. Дальнейшее изучение данного вопроса может помочь выяснить причины инсульта при этом заболевании в данной возрастной группе.

Sheu J.-J. et al. *Stroke: Journal of the American Heart Association*, April 2010; doi:10.1161/STROKEAHA.109.577742

Препараты эстрогена повышают риск развития бронхиальной астмы у женщин менопаузального возраста

Заместительная гормональная терапия (ЗГТ) препаратами эстрогена в менопаузе может увеличить риск развития астмы. Такой вывод позволило сделать исследование, включившее 57 664 женщины менопаузального возраста, которые принимали ЗГТ.

В течение 12 лет наблюдения (с 1990 по 2002 год) пациенток этой группы бронхиальная астма была диагностирована у 569 женщин, что составляет 1,15 случая на 1000 человек в год. Частота развития данного заболевания оказалась на 21% выше по сравнению с контрольной группой, не получавшей ЗГТ.

Риск возникновения бронхиальной астмы был высоким только при использовании в качестве ЗГТ препаратов эстрогена. Их прием приводил к увеличению частоты этого заболевания на 54% по сравнению с контролем. Интересно, что наибольший риск данного осложнения ЗГТ наблюдался среди женщин, которые никогда не курили (80%). Самая высокая вероятность развития бронхиальной астмы на фоне приема препаратов эстрогена была у пациентов с какими-либо аллергическими заболеваниями в анамнезе (86%). Незначительное повышение риска развития данного заболевания также отмечалось среди женщин, применявших комбинированную ЗГТ эстрогенами и прогестероном.

Результаты исследования позволяют сделать вывод, что ЗГТ препаратами эстрогена значительно повышает риск развития бронхиальной астмы у женщин менопаузального возраста. Этот факт должен приниматься во внимание при назначении данных средств.

Romieu I. et al. *Thorax* doi:10.1136/thx.2009.116079

Подготовил **Дмитрий Демьяненко**