

12-й Международный конгресс по эндокринологии

31 августа-4 сентября 2004 г.

Португалия, Лиссабон

Невозможно наиболее полно передать общее впечатление от форума, не сказав о стране, городе, в котором он проходил. Португалия — когда-то самая величественная европейская держава, которой принадлежала огромная часть колоний Нового Света, сохранила огромное число древних памятников практически в первоизданном виде. Старые кварталы Лиссабона, оставшиеся после землетрясения 1755 года, пропитанные духом средневековья, постепенно спускаются к океану. Такому же огромному, бесконечному и загадочному, как мир эндокринологии.

Открывался форум лекцией американского профессора J. Wilson по эволюции эндокринологии, слушая которую представляешь, что чувствовал Васко де Гама, уходя в плавание навстречу неизвестности от берегов Лиссабона. И вот мы уже в океане эндокринологии, где каждый ищет и открывает свои берега.

Как и другие большие конгрессы, прошедший не был исключением по масштабу основных глобальных аспектов заявленных проблем. Учитывая тот факт, что ожирение занимает одну из ведущих позиций среди патологических эндокринных состояний, ему было выделено немало времени в сетке заседаний.

Большое количество докладов было посвящено нейроэндокринным аспектам при ожирении. Рассмотрены особенности метаболических нарушений и пути их коррекции при синдроме дефицита СТГ у взрослых. В частности, David Clemmons (США)

указывал, что СТГ-дефицит вызывает уменьшение мышечной и увеличение жировой массы, в основном за счет висцерального жира. Эти изменения состава тела приводят к возникновению атерогенных нарушений липидного обмена, увеличению сосудистой резистентности, уровня интерлейкина-6 и С-реактивного белка. В свою очередь, длительная заместительная терапия генноинженерным гормоном роста приводит к уменьшению количества висцерального жира, увеличению мышечной массы, восстановлению липидного спектра крови, а также снижению уровня грелина и лептина. Данная положительная динамика метаболизма значительно снижает риск сосудистых заболеваний.

Профессор S. Bloom из Высшего лондонского колледжа, рассматривая пути воздействия лептина, грелина и интестинального гормона РYY, осветил и механизмы действия двух недавно открытых желудочных гормонов: панкреатического полипептида и оксинтомодулина. Последний по структуре сходен с ранее открытым GLP-1 (один из факторов, подавляющих аппетит и провоцирующих гипогликемию через воздействие на инсулин). Оксинтомодулин влияет на подавление аппетита через РYY после приема пищи. В это же время панкреатическими полипептидными клетками островков Лангерганса секретируется панкреатический полипептид (параллельно с инсулином). Совместно эти гормоны интегрируют регулируемую аппетит систему, которая передает в

мозг сигнал о том, когда желудок сыт или голоден, тем самым контролируя объем потребляемой пищи. S. Bloom выдвинул предположение, что открытие этих гормонов поможет найти новые терапевтические подходы в лечении ожирения.

Интересны и неоднозначны были сообщения, посвященные грелину, привлечшему столь большое внимание и в связи с тем, что на этом конгрессе много времени было посвящено проблемам, связанным с гормоном роста.

Рассматривая действие грелина в фокусе периферического воздействия на метаболизм и сердечно-сосудистую систему (ССС), профессор E. Ghigo отметил, что уровень грелина в крови меняется в течение дня. Стимуляция его секреции осуществляется в результате снижения поступления энергии с пищей и под влиянием ацетилхолина, а снижение уровня грелина происходит при гастрэктомии, при приеме пищи, под воздействием глюкозы, инсулина и соматостатина. Помимо влияния на секрецию гормона роста, грелин имеет следующие метаболические эффекты:

- 1) стимуляция секреции лактотрофов и кортикотрофов,
- 2) одновременное влияние на эндокринную и эндокринную функцию поджелудочной железы,
- 3) контроль секреции желудочного сока,
- 4) влияние на сердечно-сосудистую систему,
- 5) воздействие на клеточную пролиферацию.

Эти механизмы действия разде-

лены между ацилированной и неацилированной формами грелина, что было ярко продемонстрировано в опытах, проведенных на мышах.

Данные, представленные профессором E. Ghigo, перекликались с результатами исследований японского ученого K. Kangawa, продемонстрировавшего, что введение 4 инъекций грелина потенцирует действие гормона роста как у мышей, так и у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, что приводит к улучшению гемодинамических показателей путем снижения АД и уменьшения сердечного выброса.

По данным сербских ученых, при введении грелина 7 перенесшим гастрэктомию пациентам под контролем клэмп-метода было продемонстрировано статистически значимое снижение инсулинчувствительности.

Спорные данные были представлены в докладе американского ученого из Сиэтла. Профессор D. Cummings продемонстрировал дозозависимую супрессию секреции грелина от количества потребляемых калорий, причем влияние макронутриентов ранжируется следующим образом: углеводы > белки > жиры. Выделены медиаторы прандиального подавления грелина: инсулин, осмолярность желудочного сока и энтеральные нейросинапсы.

Профессор D. Cummings подчеркнул тот факт, что длительное хроническое воздействие грелина, повышая потребление пищи и снижая затраты энергии, служит причиной набора массы тела, тогда как блокада действия грелина имеет обратный эффект. Повышение уровня грелина стимулируется отрицательным энергетическим балансом, например, при очень низкокалорийной диете, повышенных физических нагрузках. Уровень секреции грелина чувствителен к изменению массы тела, возможно, посредством воздействия на головной мозг и вагус, что подтверждает участие грелина в ре-

гуляции массы тела. Снижение массы тела под воздействием низкожировых диет не приводит к компенсаторному повышению грелина, а основные хирургические вмешательства, проведенные на желудке, понижают его секрецию. Данный факт делает вероятным один из путей снижения массы тела в результате этих манипуляций — воздействие на уровень грелина. Несмотря на то, что базальный уровень грелина имеет отрицательную корреляционную зависимость от ИМТ, пациенты с синдромом Прадер-Вилли имеют очень высокий уровень этого гормона.

Противоречивость этих данных отчасти может быть объяснена результатами, представленными в докладе группы исследователей из Хьюстона. Опыты, проведенные на мышах, продемонстрировали, что существует зависимость действия грелина от субтипа генотипов его рецепторов.

Тематика докладов, посвященных лептину, касалась в большей части рецепторных его механизмов и взаимосвязи с другими гормонами. Так, совместная работа двух групп американских ученых из Мичиганского университета и Бостонского диабетологического центра, продемонстрировала, что внутриклеточные сигналы рецепторов лептина осуществляются тремя путями: активацией Tyr138, Tyr985 и тирозинфосфорилированием Jak2. Лептин стимулирует рост и пролиферацию адипоцитов посредством тирозинфосфорилирования Jak2 его рецепторов. Найдено также, что стимуляция сигнала через Tyr985 снижает потребление пищи и массу жировой ткани. Возможно, нарушение этой передачи служит основой лептинрезистентности при ожирении.

Интересен опыт применения лептинотерапии у трансгенных мышей с сахарным диабетом 1 типа исследователями из Киотского университета. Комбинация лептина и инсулина минимализировала такие негативные

проявления инсулинотерапии, как гипогликемия и набор массы тела.

Широко были представлены вопросы, связанные с продуктами секреции жировой ткани и их влиянием как на регуляцию массы тела, так и метаболизм в целом. В докладе профессора T. Funahashi особое внимание было уделено адипонектину. Подчеркивалось, что уровень этого гормона имеет обратную зависимость с массой висцеральной жировой ткани. Адипонектин оказывает влияние на сосудистый тонус, а снижение его играет важную роль в развитии и прогрессировании метаболического синдрома.

T. Funahashi выделил новые возможные механизмы действия адипонектина:

- 1) регуляция эндотелиальной функции,
- 2) участие в развитии некоторых типов опухолей.

Изучение экспрессии адипонектина во внутриутробном развитии итальянскими учеными из Миланского университета показало, что уровень этого гормона изменяется по мере созревания плода. Зарегистрирована экспрессия адипонектина в тканях, образованных из мезодермы (буряя и белая жировая ткань, скелетная мускулатура, мышечная ткань диафрагмы, гладкомышечная ткань кишечника и артериол, ткань почечного ложа) и эктодермы (эпидермис и ткани глазного яблока).

По данным ученых из университета Гон Конга, полиморфизм T45G гена адипонектина ассоциирован с висцеральным ожирением у пациентов, имеющих НТГ, и является независимым предиктором перехода НТГ в сахарный диабет 2 типа в течение 5 лет — независимо от ожирения. Пациенты, имеющие G аллель, для предотвращения развития сахарного диабета типа 2 должны были более интенсивно изменять образ жизни в сравнении с носителями T аллелей.

Отдельные секции были отведены под обсуждение проблемы

инсулинорезистентности. Профессор B. Duncan продемонстрировал роль ожирения в стимуляции целого ряда провоспалительных белков и ферментов, таких как: IKK, JNK-1, AAR-1 и ядерный транскрипционный фактор каппа В, которые одновременно могут служить причиной инсулинорезистентности. В этом докладе была заявлена роль инсулина в качестве противовоспалительного фактора.

Известно, что ожирение сопровождается повышением уровня свободных жирных кислот (СЖК) в скелетных мышцах. В своем докладе профессор G. Shulman говорил о том, что повышение метаболитов СЖК приводит к активации каскада серинкиназы, что провоцирует снижение инсулинстимулированного субстрата инсулинового рецептора-1, в результате чего развивается снижение активности транспорта глюкозы и синтеза гликогена.

Современные исследования ожирения и инсулинорезистентности демонстрируют взаимосвязь этих двух состояний через рецепторы, активируемые пролифератором пероксисом (PPARs). В докладе исследователей из Калейдского центра эндокринологии сравнивалась экспрессия различных типов PPARs и их взаимосвязь с различными медиаторами воспаления и ИР. Экспрессия PPAR γ была значительно выше в группе больных с ожирением (на 228%), а экспрессия PPAR α и PPAR δ была сопоставима в группах пациентов с ожирением и нормальной массой тела. Экспрессия таких медиаторов воспаления как ИЛ-6, С-реактивный белок, ядерный транскрипционный фактор каппа В ассоциировалась с экспрессией PPAR γ и была зарегистрирована в значительно больших количествах у пациентов с ожирением.

В дополнение к этому докладу представляет интерес следующее сообщение. Группа ученых из центрального госпиталя Сингапура выдвинула гипотезу о роли сна в развитии метаболического

синдрома и инсулинорезистентности. По данным, представленным доктором D. C. Wai, синдром апноэ имеет положительную корреляционную зависимость со степенью ожирения, а прерывистый сон и уменьшение времени сна — с маркерами воспалительной реакции (ИЛ-1 β , ИЛ-10, ИЛ-12, С-реактивный белок, ядерный транскрипционный фактор каппа В, TNF α) и инсулинорезистентностью.

Интересны результаты влияния заместительной терапии препаратами тестостерона (Oscar Levalie, Австралия) на состояние липидного спектра крови и чувствительность к инсулину у больных с первичным и вторичным гипогонадизмом. Терапия в течение 2 месяцев препаратом тестостерона энантата в дозе 100-250 мг каждые 10 дней привела к снижению уровня инсулина, значительному улучшению инсулиновой чувствительности, значительному снижению уровня лептина и количества жировой массы тела.

Особый вид нарушений метаболизма возникает при синдроме липодистрофии, представляющей собой группу заболеваний, характеризующихся избирательной потерей жира в виде локальной, парциальной, либо генерализованной формы, а также инсулинорезистентностью. В докладах Jacqueline Careau (Франция), Abhimanyu Garg (США) дана характеристика известных в настоящее время основных типов данного синдрома: аутосомно-рецессивной врожденной генерализованной липодистрофии (ВГЛ), синонимы — липоатрофический диабет, врожденная липодистрофия Berardinelli-Seip и аутосомно-доминантной семейной парциальной липодистрофии (ФПЛ), или синдром Dunnigan. Представлены причины их развития, в частности, особенности генных мутаций для каждого синдрома и соответствующие клинико-метаболические проявления. ВГЛ характеризуется практически полным отсутствием подкожно-жировой клет-

чатки с рождения и обусловлена мутацией генов, кодирующих микросомальный фермент — 1-ацилглицерол-3-фосфат-о-ацилтрансферазу-2 (AGPAT2), катализирующий реакцию ацетилирования в биосинтезе триацилглицерола и фосфолипидов из ацилглицеролтрифосфата. ВГЛ может быть также вызвана мутацией гена, кодирующего сипин. ФПЛ синдром характеризуется частичной потерей подкожного жира в области конечностей с периода пубертата и обусловлен мутацией двух генов — LMNA и PPAR γ . Носители данных мутаций характеризуются сохранением и даже увеличением количества жира в области лица, шеи, мышечной гипертрофией. У всех пациентов имеется инсулинорезистентность и выраженная дислипидемия. Данные признаки развиваются после наступления пубертата. Приобретенная липодистрофия, может иметь генерализованный, либо парциальный характер (в этом случае отмечается потеря жира в области лица, туловища и верхних конечностей), встречается у женщин в 3-4 раза чаще, чем у мужчин. Этот вид липодистрофии характеризуется наличием сниженного уровня сывороточного комплемента-3 и антител, называемых С3-нефритический фактор. У 1/4 больных в последующем развивается мембранно-капиллярный гломерулонефрит. Развивающаяся при синдроме липодистрофии гипергликемия очень сложна для курации, требует больших доз инсулина, но не приводит к кетозу. У лиц с низким уровнем эндогенного лептина терапия рекомбинантным человеческим лептином значительно снижает уровень гликемии и триглицеридемии. Детальное изучение патогенеза данной патологии позволит расширить наши знания о биологии адипоцитов.

В докладе Paul A. Kelly (Франция) представлены данные о влиянии нарушений секреции пролактина на состояние метаболизма. В частности, показано, что повышенная экспрессия трансгенного ко-

роткого рецептора к пролактину у мышей подавляет экспрессию гена фермента галактозы-1-фосфат уридил трансферазы. Дефицит данного фермента у человека приводит к галактоземии и преждевременному прекращению функции яичников. Отсутствие пролактиновых рецепторов у мышей в 5-14% случаев сопровождается умеренной, но прогрессирующей потерей веса тела как у самцов, так и у самок, обусловленной уменьшением на 50-60% абдоминальной жировой массы. Дефицит пролактина *in vivo* приводит к снижению количества адипоцитов у самок крыс. Более того, плотность панкреа-

тических островков и массы бета-клеток уменьшается практически на 35% со снижением секреторного ответа инсулина в ответ на введение глюкозы и приводит к нарушению толерантности к углеводам у мышей с дефицитом рецепторов к пролактину, что дает возможность предположить физиологическую роль лактогенов в функционировании и развитии островков Лангерганса.

Невозможно осветить всю программу такого крупного форума, как 12-й международный конгресс по эндокринологии, проходивший в нескольких больших аудиториях одновременно в

течение 5 дней. Количество представленных докладов и постерных сообщений насчитывалось сотнями.

И вот последний день пребывания в Лиссабоне. Мы стоим на берегу океана, полные впечатлений от форума, и чувства наши сродни тому, что ощущает человек, стоя у кромки волны: мы видим только камни у себя под ногами и понимаем, что главная тайна скрыта в бездонных глубинах океана.

*Ф.Х. Дзгоева
Н.Н. Молитвословова*