

Глюкагоноподобный пептид-1 может непосредственно защищать сердце от ишемического повреждения

A. Bose, M. Mocanu, R. Carr, C. Brand., D. Yellon. *Glucagon-like peptide 1 can directly protect the heart against ischemia/reperfusion injury*// *Diabetes* 54(1):146-151, 2005.

Глюкагоноподобный пептид-1 (GLP-1) представляет собой инкретин, секретируемый преимущественно энтероэндокринными клетками кишечника в ответ на поступление питательных веществ. Он усиливает индуцированный глюкозой выброс инсулина. В связи с этим аналоги GLP-1 могут быть перспективными препаратами для лечения сахарного диабета (СД).

Введение GLP-1 защищает миокард от ишемического реперфузионного повреждения в модели *in vivo* и *in vitro*, что проявлялось достоверным уменьшением размеров инфаркта по сравнению с контрольной группой. Причем экзендин — специфический ингибитор рецептора GLP-1, полностью нивелировал это действие. Также было продемонстрировано, что ингибиторы цАМФ, каскада MAPK-киназ и фосфоинозитольного пути передачи сигнала устраняют эффект GLP-1, что подтверждает участие данных путей передачи сигнала в действии GLP-1. Данные настоящего исследования демонстрируют кардиопротективный эффект GLP-1 и возможные клеточные механизмы такого эффекта, отражая возможный терапевтический потенциал агонистов GLP-1.

Постприандиальная гликемия и осложнения сахарного диабета

A. Ceriello. *Postprandial hyperglycemia and diabetes complications. It's time to treat?* // *Diabetes* 54(1):1-7, 2005.

Сахарный диабет характеризуется высокой частотой сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и плохой контроль гликемии играет значительную роль в развитии ССЗ при СД. В последнее время появляется все больше подтверждений того, что постприандиальное состояние является важнейшим фактором, влияющим на развитие атеросклероза. При СД постприандиальная фаза характеризуется быстрым и выраженным повышением уровня глюкозы крови; возможно, такие постприандиальные «гипергликемические пики» могут вносить определенный вклад в патофизиологию поздних осложнений СД. В эпидемиологических исследованиях Hoorn Study, Honolulu Heart Study, Chicago Heart Study и DECODE было четко продемонстрировано, что уровень глюкозы крови через 2 ч после пероральной

нагрузки глюкозой является мощным предиктором развития ССЗ. В Diabetes Intervention Study было показано, что постприандиальная гипергликемия является предиктором инфаркта миокарда у больных СД 2, в другом исследовании уровень постприандиальной гликемии был ассоциирован с увеличением толщины комплекса интима-медиа сонной артерии.

В исследовании STOPNIDDM представлены данные, показывающие, что лечение больных с НТГ с помощью ингибитора альфа-глюкозидазы, который специфически снижает постприандиальную гипергликемию, было ассоциировано со снижением риска развития СД на 36%, артериальной гипертензии на 34% и сердечно-сосудистых осложнений на 49%. При лечении акарбозой наблюдали уменьшение прогрессирования толщины интимы-медии как маркера атеросклероза.

Среди возможных механизмов действия постприандиальной гипергликемии показано увеличение концентрации окисленных ЛПНП, нарушение функции эндотелия, снижение продукции и биодоступности оксида азота NO, а также развитие прокоагулянтного состояния и повышение уровня циркулирующих молекул адгезии и маркеров воспаления.

Выявление пациентов с инсулинорезистентностью с использованием рутинных методов обследования

S. Stern, K. Williams, E. Ferrannini, R. DeFronzo et al. *Identification of individuals with insulin resistance using routine clinical measurements*// *Diabetes* 2005; 54(2): 333-339.

Инсулинорезистентность (ИР) является состоянием, предшествующим развитию СД 2 и сердечно-сосудистых заболеваний, на которое можно воздействовать. В настоящее время существует ряд методик определения ИР, в частности гиперинсулинемический-эугликемический клэмп, оральный глюкозотолерантный тест (ОГТТ) с частым измерением уровня глюкозы и др.

Авторы проанализировали результаты исследований по методике клэмп у 2321 пациентов (2138 без СД), полученные из различных источников. При проведении статистического анализа были выявлены факторы, являющиеся показателями наличия ИР. Было предложено три модели постановки диагноза ИР, в зависимости от используемых клинико-лабораторных показателей. При использовании модели НОМА, диагнозу ИР соответствовало сочетание индекса массы тела (ИМТ) более 28,9 кг/м² с НОМА-ИР более 4,65 или сочетание ИМТ более 27,5 кг/м² с НОМА-ИР более 3,6. Уровень инсулина, соответствующий таким значениям, составил 20,7 и 16,3 мкЕД/мл, соответственно. Такая модель имела чув-

ствительность 84,9%, специфичность 78,7%. С использованием второй модели, без учета результатов лабораторных исследований, критериями ИР являлись ИМТ более 28,7 кг/м² или ИМТ более 27 кг/м² в сочетании с отягощенностью семейного анамнеза по СД. Чувствительность такой модели составила 78,7%, специфичность 79,6%. В третьей модели использовали клинические показатели и показатели липидного спектра. Критериями ИР были такие же критерии, как во второй модели, а также уровень триглицеридов более 2,44 ммоль/л без наследственной отягощенности по СД. Чувствительность составила 81,3%, специфичность 76,3%.

Авторы показали, что для скрининга ИР в популяции можно использовать рутинные методики, которые имеют чувствительность и специфичность, сходные с таковыми индекса НОМА.

Психологический стресс может индуцировать аутоиммунные реакции, связанные с СД в раннем детстве

A. Sepa, J. Wahlberg, O. Vaarala et al. Psychological stress may induce diabetes-related autoimmunity in infancy // Diabetes Care 2005; 28(2): 290-295.

Цель исследования — изучить ассоциирован ли психологический стресс, измеряемый как психосоциальное напряжение в семье, с аутоиммунными изменениями, свойственными СД, в раннем детстве. В исследовании принимали участие 4400 случайно отобранных семей, ожидающих ребенка. Семьи проходили тестирование на 1-й неделе жизни ребенка и через 1 год. Для оценки родительского стресса и психосоциального напряжения в семье родители отвечали на вопросы о серьезных жизненных эпизодах, социальной защищенности и др. Кроме того, в крови детей определяли антитела, характерные для СД (IA-2A и GAD — положительные при превышении 95 перцентили среди новорожденных) и другие антитела (к токсину столбняка). Обнаружили достоверную ассоциацию между уровнем психосоциального напряжения в семье и повышением концентрации IA-2A (8,4% детей из семей с повышенным родительским стрессом имели положительные IA-2A). Серьезные стрессы и социальная неустроенность родителей в течение первого года жизни ребенка были достоверно ассоциированы с повышением концентрации IA-2A. Повышение концентраций GAD было ассоциировано со снижением социальной адаптации матери и низким уровнем образования родителей.

Стратегия лечения факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у боль-

ных сахарным диабетом 2 типа в зависимости от пола

D. Wexler, R. Grant, J. Meigs, D. Nathan et al. Sex disparities in treatment of cardiac risk factors in patients with type 2 diabetes // Diabetes Care 2005; 28(3):514-520.

Сахарный диабет значительно повышает риск развития ИБС и устраняет защитный эффект женского пола на риск ИБС. Авторы провели исследование больных 3849 СД, продолжавшееся с 2000 по 2003 г., у которых оценивали все основные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) (в том числе компенсацию углеводного обмена, показатели липидов, уровень АД и др.). Из всех больных около 50% составляли женщины. Всего 30% больных имели ИБС. Более 60% больных имели уровень гликированного гемоглобина менее 8%, что реже встречалось у женщин. Уровень САД у женщин был относительно выше, чем у мужчин, и реже достигались цифры менее 140/90 мм рт.ст. Уровень липидов также был выше среди женщин, кроме того женщины с СД реже получали аспирин, как профилактики ИБС.

Таким образом, несмотря на многокомпонентную терапию факторов риска ССЗ у больных СД, среди женщин реже наблюдали достижение целевых показателей, что может частично объяснить существующий более высокий риск ИБС у женщин с СД и подтверждает необходимость более тщательной коррекции у них различных факторов риска ССЗ.

Нарушение ангиогенеза в сетчатке при сахарном диабете. Роль необратимых конечных продуктов гликозилирования и галектина-3

A. Stitt, C. McGoldrick, A. Rice-McCaldin et al. Impaired retinal angiogenesis in diabetes. Role of advanced glycation end products and galectin-3 // Diabetes Vol.53, March 2005, p. 785-794.

Патофизиологические механизмы, лежащие в основе нарушения ангиогенеза при СД, в целом остаются неясными. Считают, что увеличение образования необратимых конечных продуктов гликозилирования (AGE) и активация их рецепторов при СД могут способствовать нарушению процесса ангиогенеза.

Для оценки состояния ангиогенеза использовали новую трехмерную модель ангиогенеза с применением эндотелиальных клеток сетчатки в геле внеклеточного матрикса. К культурам клеток добавляли сыворотку здоровых людей и больных СД и оценивали эффект.

Сравнение ангиогенного ответа на введение сыворотки больных СД и без СД продемонстрировало

достоверное снижение ангиогенеза в группе с СД, при этом снижение ангиогенного ответа было более выражено при декомпенсации углеводного обмена. Альбумин, модифицированный AGE, вызывал дозозависимое ингибирование ангиогенеза и нейтрализация рецептора AGE достоверно вызывала обратное развитие опосредованной AGE супрессии ангиогенеза. Мыши, получавшие AGE, имели достоверное увеличение ишемии сетчатки и снижение неоваскуляризации по сравнению с контрольной группой. Блокада галектина-3 (одного из рецепторов AGE) устраняла опосредованное AGE увеличение ишемии сетчатки и восстанавливала неоваскуляризацию до уровня, наблюдаемого у контрольной группы.

Повышение количества циркулирующих эндотелиальных клеток у больных с сахарным диабетом 2 типа, независимо от уровня HbA1c

J. McClung, N. Nascier, M. Saleem, G. Rossi et al. Circulating endothelial cells are elevated in patients with type 2 diabetes mellitus independently of HbA1c // Diabetologia (2005) 48: 345-350.

Количество циркулирующих эндотелиальных клеток (ЦЭК) в норме низко и значительно повышается при состояниях, ассоциированных с высокой степенью повреждения эндотелия, таких как инфаркт миокарда, васкулиты и др. Авторы выдвинули гипотезу о том, что окислительный стресс, опосредованный гипергликемией, приводит к повреждению эндотелиальных клеток, и это может быть отражено соответствующим повышением количества ЦЭК.

Исследовали ЦЭК в крови больных СД 2 с уровнем HbA1c более 6 и контрольных больных без СД. Критериями исключения являлись неконтролируемая гипертензия, повышение ЛПНП более 130 мг/дл, активный воспалительный процесс, атеросклероз, инсульт в анамнезе, курение, уровень креатинина более 2 мг/дл, онкологические заболевания и курение. ЭК определяли как более крупные клетки 20-50 мкм в диаметре и четкой округлой или овальной формы. Их выделяли и окрашивали на фактор фон Виллебранда.

Больные СД имели достоверно повышенное количество ЦЭК (69 ± 30 кл/мл) по сравнению со здоровыми (10 ± 5 кл/мл). Имела место тенденция к более высокому количеству ЦЭК у больных с более

высоким ИМТ. Повышенное количество ЦЭК у больных СД 2 обеспечивает прямое свидетельство повреждения эндотелия и может быть полезным при объяснении сосудистых эффектов СД.

Агонисты амилина: новый подход в лечении сахарного диабета

O. Schmitz, B. Brock, J. Ringby Amylin agonists: a novel approach in the treatment of diabetes // Diabetes, vol. 53, supplement 3, December 2004, S233-S238.

Амилин — пептидный гормон из 37 аминокислот, который секретируется вместе с инсулином из бета-клеток. Среди его функций — ингибирование секреции глюкагона, замедление опустошения желудка и определение чувства насыщения. Однако естественный амилин имеет свойства, способствующие его агрегации и отложению волокон амилоида, которые могут играть роль в деструкции β -клеток при СД 2, что делает невозможным его использование в качестве лечебного средства.

Причиной, по которой применение амилина представляется целесообразным при СД, является его действие на постпрандиальное состояние путем снижения избыточной секреции глюкагона и замедления опустошения желудка. Предложен аналог амилина — прамлинтид, который является стабильным, растворимым, не образует агрегатов и не откладывается в тканях, при этом он обладает полезными свойствами, сходными с амилином. В одномоментном исследовании было обнаружено, что прамлинтид снижает гликемический ответ, возможно за счет замедления опустошения желудка. При его применении в течение 1-4 нед. было показано достоверное снижение уровня глюкозы крови в течение суток, при отсутствии увеличения частоты гипогликемий. Такие же результаты получены при длительном (26-52 нед) применении прамлинтида, с достоверным снижением уровня HbA1c. Однако для рекомендации прамлинтида в качестве дополнительной терапии СД необходимы дальнейшие исследования.

*Рефераты подготовлены сотрудником
Эндокринологического научного центра РАМН
А.С. Севериной*