

## Глюкагоноподобный пептид-2 и глюкагон у пациентов с акромегалией и болезнью Иценко—Кушинга: особенности секреции и влияние на метаболизм глюкозы

© Л.В. Мачехина<sup>1</sup>, Е.А. Шестакова<sup>1,2</sup>, Ж.Е. Белая<sup>1</sup>, Л.В. Никанкина<sup>1</sup>, Л.И. Астафьева<sup>3</sup>, М.В. Шестакова<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия; <sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва, Россия; <sup>3</sup>ФГАУ «Национальный научно-практический центр нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко», Москва, Россия

**Цель исследования** — изучение секреции ГПП-2 и глюкагона у пациентов с БИК и акромегалией в ответ на углеводную нагрузку.

**Материал и методы.** В исследование были включены 62 пациента: 20 — с БИК, 21 — с акромегалией, 21 — контрольная группа. Контрольную группу составили лица без нарушений углеводного обмена, без БИК и акромегалии, сопоставимые по ИМТ и возрасту с исследуемыми больными. Всем пациентам был проведен оральный глюкозотолерантный тест с 82,5 г. моногидрата глюкозы и определением уровня глюкозы в плазме крови исходно и на 120-й минуте теста. Забор крови для определения содержания глюкагоноподобного пептида 2-го типа (ГПП-2) и глюкагона производился до, на 30-й и 120-й минуте теста.

**Результаты.** Наиболее высокий уровень глюкагона во всех точках по сравнению с контрольной группой наблюдался у пациентов с БИК ( $p=0,001$ ); у пациентов с акромегалией различия с контролем не достигали статистически значимого уровня ( $p=0,12$ ). Содержание ГПП-2 у пациентов с БИК было выше, чем в контрольной группе ( $p<0,001$ ). У пациентов с акромегалией статистически значимых отличий от контроля обнаружено не было. У пациентов с БИК была установлена достоверная прямая связь концентрации ГПП-2 в нулевой точке с концентрацией глюкагона в нулевой точке и ее приростом к 30-й минуте теста. У пациентов с акромегалией корреляция между уровнем ГПП-2 и глюкагона также имела место в нулевой точке. Различный профиль секреции глюкагона и ГПП-2 в ответ на стимуляцию глюкозой у пациентов с БИК и акромегалией позволяет предположить стимулирующее влияние глюкокортикоидов на секрецию глюкагона и отсутствие такового со стороны ИРФ-1.

**Заключение.** Полученные данные о взаимодействии кортизола и ИРФ-1 с ГПП-2 и глюкагоном способствуют пониманию патогенеза вторичных гипергликемий.

*Ключевые слова:* ГПП-2, глюкагон, акромегалия, болезнь Иценко—Кушинга, сахарный диабет.

## Glucagon-like peptide-2 and glucagon in patients with acromegaly and Cushing's disease: secretion features and influence on glucose metabolism

© Lyubov V. Machekhina<sup>1</sup>, Ekaterina A. Shestakova<sup>1,2</sup>, Zhanna E. Belaya<sup>1</sup>, Lyudmila V. Nikankina<sup>1</sup>, Larisa I. Astafieva<sup>3</sup>, Marina V. Shestakova<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia; <sup>2</sup>Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia; <sup>3</sup>Burdenko Neurosurgical Institute, Moscow, Russia

**Aim.** To analyze secretion of GLP-2 and glucagon in patients with Cushing's disease (CD) and acromegaly in response to glucose load.

**Material and methods.** The study included 42 patients with Cushing's disease and acromegaly; the mean patient age was 37.5 years. All patients were newly diagnosed with Cushing's disease and acromegaly: none of them had a history of previous drug therapy, radiotherapy, or pituitary surgery. All patients underwent the oral glucose tolerance test with measurements of glucose, glucagon, and GLP-2 levels at 0, 30, and 120 min, respectively.

**Results.** A significantly higher glucagon level was observed in CD patients at all cut-off points ( $p=0.001$ ); in acromegaly patients, the glucagon level did not significantly differ from that in controls ( $p=0.12$ ). The GLP-2 concentration in CD patients was also significantly higher compared to that in controls ( $p<0.001$ ). There were no significant differences between acromegaly patients and controls. We also found a strong correlation between GLP-2 and glucagon levels at 0 and 30 min in CD patients. In acromegaly patients, a correlation between GLP-2 and glucagon levels was observed only at 0 min. Different GLP-2 and glucagon secretion patterns in patients with CD and acromegaly suggest a direct influence of glucocorticoids on glucagon secretion and no influence in the case of IGF-1.

**Conclusion.** The found correlation between GLP-2 and glucagon levels might help specify the role of GLP-2 in carbohydrate metabolism regulation. Interactions of cortisol, IGF-1, and GLP-2 look promising for a better understanding of secondary hyperglycemia pathogenesis.

*Keywords:* GLP-2, glucagon, acromegaly, Cushing's disease, diabetes mellitus.

Болезнь Иценко—Кушинга (БИК) и акромегалия характеризуются частым развитием нарушений углеводного обмена (при акромегалии до 56%, а при эндогенном гиперкортицизме до 50%) [1]. Эти нарушения обусловлены воздействием кортизола и ИРФ-1/СТГ на гомеостаз глюкозы. Однако непо-

средственные механизмы развития предиабета и сахарного диабета (СД) при этих заболеваниях требуют уточнения.

В патогенезе СД 2-го типа существенную роль играет нарушение оси инсулин-глюкагон, а также снижение секреции и действия гормонов инкрети-

нового ряда — глюкагоноподобного пептида 1-го типа (ГПП-1) и глюкозозависимого инсулиотропного полипептида (ГИП) [2, 3]. Участие данных гормонов в развитии других типов диабета неясно. Мы предположили, что дисфункция инкретиновой системы может усугублять нарушения углеводного обмена у больных с БИК и акромегалией. Однако ранее проведенное нами исследование не выявило существенных отклонений от нормы в секреции ГПП-1 и ГИП у больных с БИК и акромегалией, имеющих предиабет и СД [4]. В то же время основной находкой этого исследования было обнаружение гиперсекреции глюкагона у больных с БИК и акромегалией.

Имеются данные о том, что секреция глюкагона стимулируется глюкагоноподобным пептидом 2-го типа (ГПП-2) [2]. ГПП-2 — производное проглюкагона; он синтезируется субпопуляцией энтероэндокринных L-клеток в эпителии тонкой кишки из проглюкагона, расщепление которого приводит к образованию, помимо ГПП-2, еще и ГПП-1, оксинтомулина и глицентина [5, 7]. ГПП-2 также синтезируется отдельной популяцией нейронов в стволе головного мозга, которая контролируется гипоталамусом, играющим ключевую роль в регуляции пищевого поведения [6]. Рецептор ГПП-2 имеется в центральной нервной системе, особенно в ключевых зонах регуляции энергетического баланса, включая гипоталамус, гиппокамп и ствол мозга [8, 9]. Являясь нейротрансмиттером, ГПП-2 может опосредовать проглюкагонергическую синаптическую трансмиссию, связывающую гипоталамус и ствол мозга, и играть роль сигнала насыщения в контроле пищевого поведения [10].

Возросший в последнее время интерес к ГПП-1 отвлек внимание от изучения других производных проглюкагона. Изначально ГПП-2 не был оценен как гормон, способный влиять на секрецию инсулина и углеводный обмен; однако результаты последних исследований свидетельствуют о возможном положительном влиянии ГПП-2 на метаболизм глюкозы [11, 12].

К настоящему времени отсутствует полное понимание механизмов действия ГПП-2 у лиц с СД 2-го типа другими типами диабета. В ряде исследований утверждалось, что дефицит рецепторов ГПП-2 не связан с изменениями уровня гликемии натощак, толерантности к глюкозе или концентрации глюкагона [13]. В других экспериментах было обнаружено, что внутривенное введение данного пептида приводит к повышению концентрации глюкагона в плазме [14, 15].

Редкие исследования инкретиновой системы при нейроэндокринных заболеваниях также дают мало информации о роли ГПП-2 в развитии нарушений углеводного обмена. В одном из исследований [16] было продемонстрировано, что кортизол стимулирует секрецию ГПП-2 посредством влияния

на эндокринные клетки кишечника. У животных ГПП-2 повышает эндогенную экспрессию факторов роста, в том числе ИРФ-1 [17]; это обуславливает эффективность препарата ГПП-2 в отношении регенерации эпителия тонкой кишки при синдроме короткой кишки. Возможность активации факторов роста под действием ГПП-2 при акромегалии остается неизвестной.

Цель исследования — изучение секреторного ответа ГПП-2 и глюкагона на углеводную нагрузку у пациентов с БИК и акромегалией.

## Материал и методы

### Дизайн исследования

Проведено экспериментальное контролируемое нерандомизированное одномоментное исследование с участием пациентов с активной стадией БИК и акромегалии, не получавших лечения по поводу основного заболевания.

### Критерии соответствия

*Критериями включения* в исследование являлись возраст старше 18 лет, впервые установленный диагноз акромегалии или БИК, отсутствие медикаментозной терапии основного заболевания, оказывающей влияние на углеводный обмен (аналоги соматостатина), отсутствие нарушений углеводного обмена и терапии пероральными сахароснижающими препаратами (ПССП) в анамнезе.

*Критериями исключения* были беременность или период лактации, подтвержденный АКТГ-эктопический синдром, острый панкреатит или хронический панкреатит в анамнезе, воспалительные заболевания кишечника (болезнь Крона, язвенный колит).

Диагноз БИК был установлен в стационаре с использованием как минимум трех тестов, подтверждающих эндогенный гиперкортицизм [повышение уровня свободного кортизола в моче (референсное значение 413 нмоль/сут), кортизола в слюне, собранной в 23:00 (0,5—9,4 нмоль/л) [5], кортизола в крови вечером (46—270 нмоль/л) и отсутствие падения уровня кортизола ниже 50 нмоль/л в ходе малой пробы с дексаметазоном]. АКТГ-зависимый гиперкортицизм диагностировался при уровне АКТГ выше 10 пг/мл; дифференциальная диагностика АКТГ-зависимого гиперкортицизма проводилась согласно Российским клиническим рекомендациям по БИК [6], а именно применялись большая проба с дексаметазоном (БПД) (снижение уровня кортизола утром на 60% от исходного при приеме 8 мг дексаметазона накануне в 23:00), двусторонний селективный забор крови из нижних каменистых синусов на фоне стимуляции кортиколиберином, МРТ головного мозга.

Диагноз акромегалии был установлен при отсутствии подавления уровня СТГ до менее 1 нг/мл в ходе

орального глюкозотолерантного теста (ОГТТ) и повышение уровня ИРФ-1 выше возрастных значений.

Виды нарушений углеводного обмена устанавливались на основании критериев ВОЗ от 2013 г. [18]:

— нарушенная толерантность к глюкозе: уровень глюкозы в плазме натощак менее 7,0 ммоль/л, через 2 ч после ОГТТ  $\geq 7,8$  —  $< 11,1$  ммоль/л;

— нарушенная гликемия натощак: уровень глюкозы в плазме натощак от 6,1 до 7,0 ммоль/л, через 2 ч после ОГТТ  $< 7,8$  ммоль/л;

— СД: уровень глюкозы в плазме натощак 7,0 ммоль/л и более, через 2 ч после ОГТТ  $\geq 11,1$  ммоль/л.

При дальнейшем изложении нарушенная толерантность к глюкозе и нарушенная гликемия натощак будут объединены общим термином «предиабет».

#### Условия проведения

Исследование проводилось на базе ФГБУ ЭНЦ. Пациенты, принимавшие участие в исследовании, проходили стационарное лечение в отделении нейроэндокринологии и остеопатий.

#### Продолжительность исследования

Набор пациентов проводился в период с 11.2014 по 11.2015 г.

#### Описание медицинского вмешательства

Всем пациентам был проведен оральный глюкозотолерантный тест (ОГТТ) с 82,5 г моногидрата глюкозы (данное количество моногидрата глюкозы эквивалентно 75 г чистой глюкозы. Использование моногидрата глюкозы объясняется его большей доступностью на момент проведения исследования). Забор крови производился на 0, 30-й и 120-й минуте. Для определения концентрации ГПП-2 периферическая венозная кровь бралась в пробирки с аprotинином объемом 3 мл. На 0, 3 и 120-й минуте теста производилось определение концентрации глюкозы, глюкагона и ГПП-2 в плазме.

#### Основной исход исследования

Основными показателями, оценивавшимися в ходе исследования, были концентрации глюкагона и ГПП-2 в ходе ОГТТ у пациентов с БИК и акромегалией.

#### Дополнительные исходы исследования

Дополнительно оценивалась взаимосвязь между концентрацией кортизола и уровнем глюкагона у пациентов с БИК для уточнения влияния избытка глюкокортикоидов на углеводный обмен.

#### Анализ в подгруппах

Все пациенты, участвовавшие в исследовании, были разделены на три группы: группа пациентов с

БИК, группа пациентов с акромегалией и контрольная группа.

Контрольную группу составили лица без нарушений углеводного обмена, без БИК и акромегалии, сопоставимые по ИМТ и возрасту с исследуемыми больными. Рандомизации пациентов не проводилось.

#### Методы регистрации исходов

Биохимические исследования проводили на биохимическом анализаторе Architect c4000 («Abbott Diagnostics, Abbot park, IL», США) стандартными наборами фирмы.

Гликированный гемоглобин ( $HbA_{1c}$ ) определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии на анализаторе D10 («BioRad», США).

*Гормональные исследования:* уровень суммарного ГПП-1 (диапазон измеряемых значений 0,206—50 нг/мл) и панкреатического глюкагона (диапазон измеряемых значений 0,05—10 нг/мл) определялись методом ИФА (ELISA) наборами BioVendor (США). Содержание суммарного ГИП определялось методом ИФА наборами компании USCN, США (диапазон измеряемых значений 0,0617—5 нг/мл), уровень суммарного грелина определялся методом ИФА (диапазон измеряемых значений 0,1—1000 нг/мл) наборами компании «RayBiotech», США.

#### Этическая экспертиза

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, протокол №12 от 22.10.14. Пациенты при госпитализации подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

#### Статистический анализ

*Принципы расчета размера выборки:* размер выборки предварительно не рассчитывался.

*Методы статистического анализа данных:* расчет производился с помощью программы Statistica 12 («StatSoft Inc.», США). В ходе анализа количественных данных рассчитывали средние значения и стандартные отклонения ( $M \pm SD$ ). В случае отличия распределения количественных данных от нормального, рассчитывали медиану и квартили ( $Me [Q_1; Q_3]$ ). Сравнение количественных данных в трех группах проводили с помощью дисперсионного анализа (ANOVA) с последующими попарными сравнениями (post-hoc анализ — тест Шеффе) в случае выявления значимых различий. Статистически значимым считалось различие при  $p < 0,05$ . При отличии распределения данных от нормального, для сравнения количественных данных использовали критерий Крускала—Уоллиса и post-hoc анализ с тестом Данна. Корреляционный анализ проводили с применением критерия корреляции Спирмена.

Таблица 1. Общая характеристика пациентов ( $M \pm SD$ )

Показатель	БИК ( $n=20$ )	Акромегалия ( $n=21$ )	Контроль ( $n=21$ )	Значение $p$ (ANOVA)
Возраст, годы	37,50 $\pm$ 13,83	43,71 $\pm$ 14,02	44,14 $\pm$ 14,56	0,254
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	28,63 $\pm$ 5,01	29,03 $\pm$ 5,78	26,13 $\pm$ 4,43	0,147
Время от появления клинических симптомов до постановки диагноза, годы	3 $\pm$ 2	3 $\pm$ 1		

Таблица 2. Распространенность нарушений углеводного обмена в выборке исследования

Показатель	Болезнь Иценко—Кушинга ( $n=20$ )		Акромегалия ( $n=21$ )	
	абс.	%	абс.	%
Норма	9	45,00	13	61,90
Предиабет	8	40,00	5	23,81
Сахарный диабет	3	15,00	3	14,29

Таблица 3. Индекс инсулинорезистентности в зависимости от состояния углеводного обмена у пациентов с БИК и акромегалией

Показатель	НОМА-IR	Значение $p$ (ANOVA)
БИК:		
норма ( $n=9$ )	15,2 $\pm$ 0,9	0,035
предиабет+СД ( $n=11$ )	22,2 $\pm$ 1,2	
Акромегалия:		
норма ( $n=13$ )	12,4 $\pm$ 1,13	0,09
предиабет+СД ( $n=8$ )	15,6 $\pm$ 0,85	

В ходе анализа качественных данных рассчитывали абсолютные и относительные (%) значения. Сравнение проводили с использованием критерия  $\chi^2$ .

## Результаты

### Объекты (участники) исследования

В исследование были включены 62 пациента: 20 — с впервые выявленной БИК (в активной фазе заболевания), 21 — с впервые выявленной акромегалией (в активной фазе заболевания), 21 — контрольная группа. Мужчин 20 (32,26%), женщин 42 (67,74%), средний возраст пациентов 41,8 года. Общая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

### Основные результаты исследования

Частота встречаемости ранних нарушений углеводного обмена (предиабет) была значимо выше у пациентов с БИК и составила 40%. В группе пациентов с акромегалией распространенность предиабета составила 24% (табл. 2).

В обеих исследуемых группах по результатам ОГТТ манифестный СД выявлялся с одинаковой частотой (около 15%).

При разделении пациентов на подгруппы в зависимости от состояния углеводного обмена было отмечено, что индекс НОМА, как и ожидалось, был значимо выше у пациентов с предиабетом и манифестным СД; у пациентов с БИК данное различие проявлялось более отчетливо (табл. 3).

Секреция глюкагона у пациентов с акромегалией и БИК (рис. 1).

В контрольной группе при ОГТТ отмечалось выраженное подавление секреции глюкагона через 30 мин после нагрузки глюкозой. Это соответствует закономерной реакции на повышение секреции инсулина и подтверждено данными ранее проведенных исследований [2, 3, 10].

Среди пациентов с нейроэндокринными заболеваниями наиболее высокий уровень глюкагона во всех точках наблюдался у пациентов с БИК ( $p=0,001$ ); при этом на 30-й минуте подавления его секреции не происходило. Известно, что одним из основных механизмов действия глюкокортикоидов (ГК) на углеводный обмен является стимуляция глюконеогенеза [16]. Взаимодействие ГК с рецепторами глюкагона на альфа-клетках поджелудочной железы приводит к гиперсекреции глюкагона, что и нашло отражение в нашем исследовании. Необходимо отметить, что повышение концентрации глюкагона в группе пациентов с БИК не зависело от степени выраженности нарушений углеводного обмена.

У пациентов с акромегалией секреция глюкагона в ходе теста значимо не отличалась от таковой в контрольной группе. Вероятно, избыток ИФР-1 не оказывает прямого стимулирующего влияния на синтез глюкагона.

Секреция ГПП-2 у пациентов с акромегалией и БИК

Анализ секреции ГПП-2 у здоровых лиц и пациентов с БИК и акромегалией в ответ на прием глюкозы в ходе ОГТТ представлен на рис. 2.

В контрольной группе секреция ГПП-2 в ответ на ОГТТ соответствовала паттерну, описанному ранее: пик секреции приходился на 30-ю минуту с постепенным снижением к концу теста [2].

При анализе секреции ГПП-2 в группе пациентов с акромегалией статистически значимых отличий от контроля обнаружено не было, однако отмечался измененный ритм секреции ГПП-2 с отсутствием пика на 30-й минуте и снижения концентрации гормона на 120-й минуте теста.

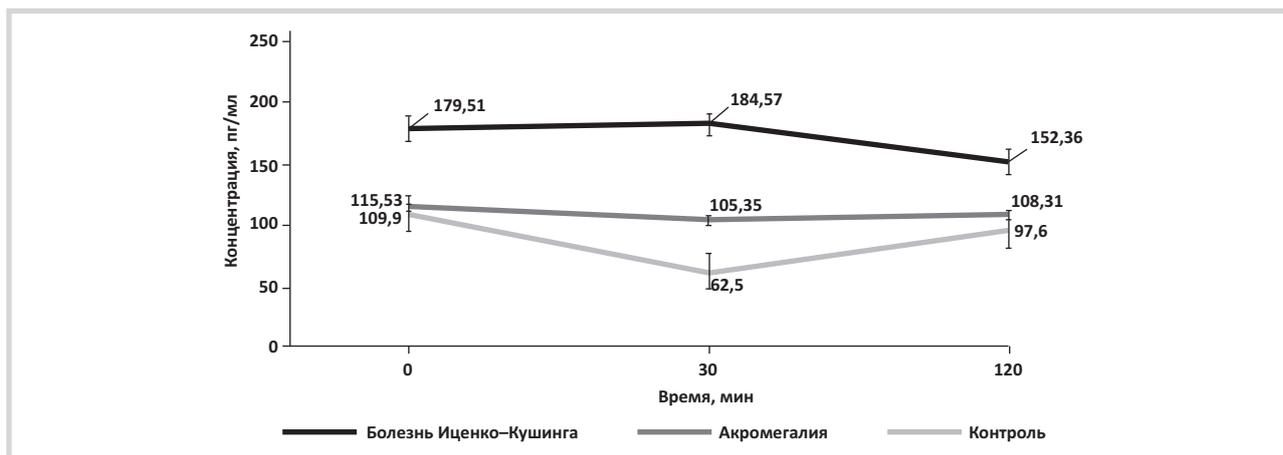


Рис. 1. Секретия глюкагона.

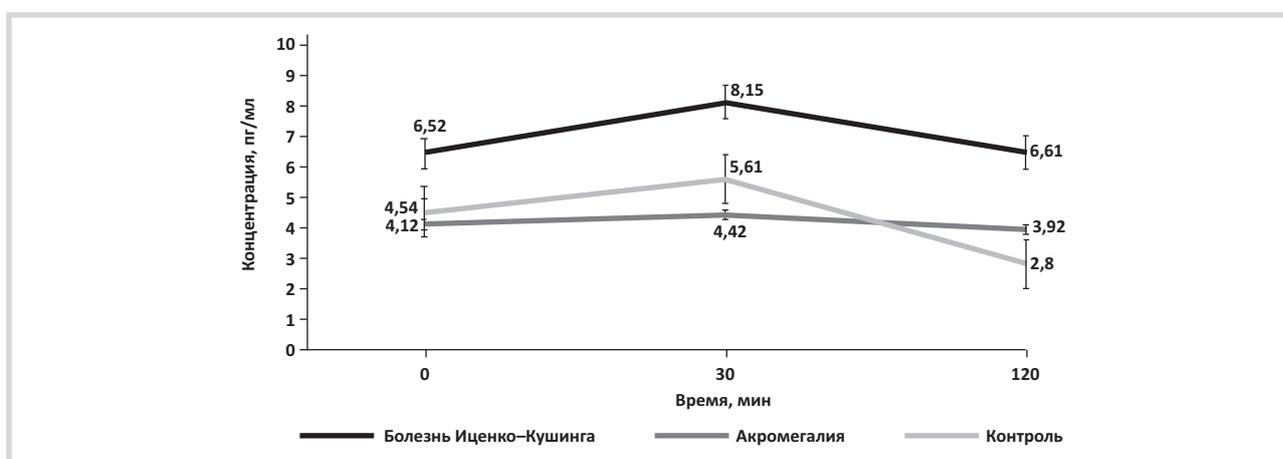


Рис. 2. Секретия ГПП-2.

У пациентов с БИК уровень ГПП-2 был выше, чем в контрольной группе, и эти различия были статистически значимыми ( $p < 0,001$ ). Ритм секреции был сохранен. При корреляционном анализе между уровнем кортизола и ГПП-2 была выявлена прямая связь ( $r = 0,41$ ), которая не достигала статистической значимости ( $p = 0,076$ ). Ранее в экспериментах Guan [11] было показано, что рецепторы ГПП-2 в гипоталамических ПОМК-нейронах необходимы для улучшения чувствительности к инсулину и поддержания стабильного уровня глюкозы, а повышение уровня кортизола связано с увеличением концентрации ГПП-2.

Отсутствие достоверной ассоциации уровня кортизола и ГПП-2 в нашем исследовании может быть связано с небольшим объемом выборки.

#### Взаимосвязь показателей секреции ГПП-2 и глюкагона

При сопоставлении графиков секреции глюкагона и ГПП-2 прослеживается очевидное совпаде-

ние профиля их секреции при БИК: концентрация и глюкагона, и ГПП-2 во всех точках ОГТТ у пациентов с БИК была существенно выше, чем у пациентов с акромегалией и здоровых лиц. Это может свидетельствовать о непосредственном влиянии ГК на выработку глюкагона и ГПП-2.

При корреляционном анализе в группе пациентов с БИК (табл. 4) была установлена достоверная прямая связь концентрации ГПП-2 с концентрацией глюкагона в нулевой точке и ее приростом к 30-й минуте ОГТТ. В группе пациентов с акромегалией также наблюдалась корреляция между ГПП-2 и глюкагоном в нулевой точке. Интересно отметить, что в контрольной группе (табл. 5) подобной ассоциации обнаружено не было.

В исследованиях, посвященных изучению секреции ГПП-2 у лиц без нейроэндокринных заболеваний [6, 23] было описано глюкагонотропное действие ГПП-2. Данный эффект подтверждался путем внутривенного введения ГПП-2 в низких концентрациях и оценке последующего увеличения секре-

**Таблица 4. Корреляция между уровнями ГПП-2 и глюкагона у больных с БИК и акромегалией в ходе ОГТТ**

Показатель	Valid	Spearman	p-value
<b>БИК:</b>			
ГПП-2 и глюкагон в точке 0	20	0,56	0,010
ГПП-2 в точке 0 и Δ глюкагона между точками 0 и 30 мин	20	0,48	0,031
<b>Акромегалия:</b>			
ГПП-2 и глюкагон в точке 0	21	0,44	0,045
ГПП-2 в точке 0 и Δ глюкагона между точками 0 и 30 мин	21	-0,12	0,614

*Примечание.* Здесь и в табл. 5: ГПП-2 0 — концентрация ГПП-2 в исходной точке ОГТТ; Глн 0 — концентрация глюкагона в исходной точке ОГТТ; Дельта глн 0–30 — прирост глюкагона к 30-й минуте ОГТТ.

**Таблица 5. Корреляция между уровнями ГПП-2 и глюкагона у контрольной группы лиц в ходе ОГТТ**

Контроль	Valid	Spearman	p-value
ГПП-2 и глюкагон в точке 0	21	0,01	0,973
ГПП-2 в точке 0 и Δ глюкагона между точками 0 и 30 мин	21	-0,18	0,434

**Таблица 6. Динамика уровней глюкагона и ГПП-2 у пациентов с БИК и нарушением углеводного обмена n=11 (Ме [Q1; Q3])**

Показатель	0 мин	30 мин	120 мин
Глюкагон, пг/мл	227,3 [193,2; 256,9]	223,7 [175,3; 240,1]	187 [170,3; 264,2]
ГПП-2, нг/мл	4,47 [3,98; 4,7]	6,4 [6,03; 6,42]	4,67 [3,89; 4,9]

**Таблица 7. Динамика секреции глюкагона и ГПП-2 у пациентов с акромегалией и нарушением углеводного обмена n=8 (Ме [Q1; Q3])**

Показатель	0 мин	30 мин	120 мин
Глюкагон, пг/мл	145,8 [127,6; 154,1]	136,3 [119,7; 167]	117,1 [76,5; 124,3]
ГПП-2, нг/мл	3,58 [3,01; 4,2]	5,9 [5,03; 6,11]	3,08 [2,74; 3,2]

ции глюкагона. При дальнейшем изучении секреции ГПП-2 в группах пациентов с различными нарушениями углеводного обмена данное наблюдение получило подтверждение [24]. В нашем исследовании у пациентов с БИК также была подтверждена эта закономерность.

При выделении пациентов с нарушениями углеводного обмена (предиабет, манифестный СД) профиль секреции глюкагона и ГПП-2 при обоих нейроэндокринных заболеваниях оставался схожим: у пациентов с БИК имела тенденция к гиперглюкагонемии [25, 26] и более высокой секреции ГПП-2 (табл. 6, 7).

#### Нежелательные явления

Нежелательных явлений в ходе проведения исследования не возникло.

#### Ограничение исследования

Небольшое число пациентов в группах не может считаться достаточной репрезентативной выборкой (пилотное исследование), в связи с чем выявленные различия при исследовании больших выборок могут проявляться иначе.

Набор пациентов был ограничен возможностями одного крупного федерального центра, специализирующегося на лечении данных патологий, что

могло привести к смещению выборки участников исследования.

Выбор временных интервалов для анализа характера секреции глюкагона и ГПП-2 в ходе углеводной нагрузки был обусловлен данными предыдущих исследований у пациентов без нейроэндокринных заболеваний. В связи с тем, что исследования, подобные нашему, ранее не проводились, вполне вероятно, что предполагаемый пик секреции глюкагона и ГПП-2 у пациентов с БИК и акромегалией мог быть смещен относительно 30-й минуты.

#### Заключение

Для пациентов с БИК и акромегалией характерен различный профиль секреции глюкагона и ГПП-2 в ответ на стимуляцию глюкозой: высокий уровень глюкагона и ГПП-2 у пациентов с БИК и неизменный уровень у пациентов с акромегалией. Можно предположить непосредственное стимулирующее влияние глюкокортикоидов на синтез глюкагона и отсутствие такового со стороны ИРФ-1. Для пациентов с БИК установлена прямая зависимость между изменениями уровня ГПП-2 и глюкагона в ответ на нагрузку глюкозой, что может говорить о глюкагонотропном действии ГПП-2. Полученные данные о взаимовлиянии ГПП-2 и глюкагона способствуют

уточнению роли ГПП-2 в регуляции углеводного обмена. Характер взаимодействия кортизола и ИРФ-1 с ГПП-2 и глюкагоном важен для понимания патогенеза вторичных гипергликемий.

#### ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источник финансирования.** Исследование выполнено при поддержке Российского научного фонда: исследование глюкагона, ГПП-2 выполнено в рамках реализации научной программы по соглашению №14-35-00026; исследование гормонального профиля для диагностики БИК и акромегалии выполнено в рамках реализации научной программы по соглашению МД-3204.2017.7.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Участие авторов:** сбор материала, статистический анализ данных, написание текста рукописи — Мачехина Л.В.; написание текста рукописи — Шестакова Е.А.; редактирование текста рукописи — Белая Ж.Е.; Астафьева Л.И. Никанкина Л.В., Шестакова М.В.; лабораторное определение исследуемых биохимических и гормональных показателей, редактирование текста рукописи — Никанкина Л.В.; разработка дизайна исследования — Шестакова М.В.

## ЛИТЕРАТУРА | REFERENCES

1. Biller VM, Colao A, Petersenn S, et al. Prolactinomas, Cushing's disease and acromegaly: debating the role of medical therapy for secretory pituitary adenomas. *BMC Endocr Disord.* 2010;10:10. doi: 10.1186/1472-6823-10-10
2. Шестакова Е.А., Ильин А.В., Шестакова М.В., Дедов И.И. Секрция гормонов инкретинового ряда у лиц с факторами риска развития сахарного диабета 2-го типа // Терапевтический архив. — 2014. — Т. 86. — №10. — С. 10–14. [Shestakova EA, Il'in AV, Shestakova MV, Dedov II. Secretion of incretin hormones in people having risk factors for type 2 diabetes mellitus. *Ter arkh.* 2014;86(10):10-14. (In Russ.)].
3. van Raalte DH, van Genugten RE, Linssen MM, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist treatment prevents glucocorticoid-induced glucose intolerance and islet-cell dysfunction in humans. *Diabetes Care.* 2011;34(2):412-417. doi: 10.2337/dc10-1677
4. Мачехина Л.В., Шестакова Е.А., Белая Ж.Е., и др. Особенности углеводного обмена и секреции гормонов инкретинового ряда у пациентов с болезнью Иценко—Кушинга и акромегалией. Сахарный диабет (в печати). [Machekhina LV, Shestakova EA, Belaya ZE, et al. Features of carbohydrate metabolism and incretin secretion in patients with Cushing disease and acromegaly. *Diabetes Mellitus.* in press (In Russ.)]. doi: 10.14341/dm8672
5. Yusta B, Huang L, Munroe D, et al. Enteroendocrine localization of GLP-2 receptor expression in humans and rodents. *Gastroenterology.* 2000;119(3):744-755.
6. Vrang N, Hansen M, Larsen PJ, Tang-Christensen M. Characterization of brainstem preproglucagon projections to the paraventricular and dorsomedial hypothalamic nuclei. *Brain Res.* 2007;1149:118-126. doi: 10.1016/j.brainres.2007.02.043
7. Ugleholdt R, Zhu X, Deacon CF, et al. Impaired intestinal proglucagon processing in mice lacking prohormone convertase 1. *Endocrinology.* 2004;145(3):1349-1355. doi: 10.1210/en.2003-0801
8. Cani PD, Possemiers S, Van de Wiele T, et al. Changes in gut microbiota control inflammation in obese mice through a mechanism involving GLP-2-driven improvement of gut permeability. *Gut.* 2009;58(8):1091-1103. doi: 10.1136/gut.2008.165886
9. Baldassano S, Amato A, Rappa F, et al. Influence of endogenous glucagon-like peptide-2 on lipid disorders in mice fed a high-fat diet. *Endocr Res.* 2016;41(4):317-324. doi: 10.3109/07435800.2016.1141950
10. Lovshin J, Estall J, Yusta B, et al. Glucagon-like peptide (GLP)-2 action in the murine central nervous system is enhanced by elimination of GLP-1 receptor signaling. *J Biol Chem.* 2001;276(24):21489-21499. doi: 10.1074/jbc.M009382200
11. Guan X. The CNS glucagon-like peptide-2 receptor in the control of energy balance and glucose homeostasis. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2014;307(6):R585-R596. doi: 10.1152/ajpregu.00096.2014
12. Tang-Christensen M, Larsen PJ, Thulesen J, et al. The proglucagon-derived peptide, glucagon-like peptide-2, is a neurotransmitter involved in the regulation of food intake. *Nat Med.* 2000;6(7):802-807. doi: 10.1038/77535
13. Bahrami J, Longuet C, Baggio LL, et al. Glucagon-like peptide-2 receptor modulates islet adaptation to metabolic stress in the ob/ob mouse. *Gastroenterology.* 2010;139(3):857-868. doi: 10.1053/j.gastro.2010.05.006
14. Sorensen LB, Flint A, Raben A, et al. No effect of physiological concentrations of glucagon-like peptide-2 on appetite and energy intake in normal weight subjects. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2003;27(4):450-456. doi: 10.1038/sj.ijo.0802247
15. Meier JJ, Nauck MA, Pott A, et al. Glucagon-like peptide 2 stimulates glucagon secretion, enhances lipid absorption, and inhibits gastric acid secretion in humans. *Gastroenterology.* 2006;130(1):44-54. doi: 10.1053/j.gastro.2005.10.004
16. Biller VM, Colao A, Petersenn S, et al. Prolactinomas, Cushing's disease and acromegaly: debating the role of medical therapy for secretory pituitary adenomas. *BMC Endocr Disord.* 2010;10:10. doi: 10.1186/1472-6823-10-10
17. Drozdowski L, Thomson AB. Intestinal hormones and growth factors: Effects on the small intestine. *World J Gastroenterol.* 2009;15(4):385-406. doi: 10.3748/wjg.15.385
18. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. — 8-й выпуск // Сахарный диабет. — 2017. — Т. 20. — №1S. — С. 1—121. [Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY, Vikulova OK, Galstyan GR, Kuraeva TL, et al. Standards of specialized diabetes care. Edited by Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY. 8th edition. *Diabetes mellitus.* 2017;20(1S):1-121. (In Russ.)]. doi: 10.14341/DM20171S8
19. Bortvedt SF, Lund PK. Insulin-like growth factor 1: common mediator of multiple enterotrophic hormones and growth factors. *Curr Opin Gastroenterol.* 2012;28(2):89-98. doi: 10.1097/MOG.0b013e32835004c6
20. Белая Ж.Е., Ильин А.В., Мельниченко Г.А., и др. Автоматизированный электрохемилюминесцентный метод определения кортизола в слюне для диагностики эндогенного гиперкортицизма среди пациентов с ожирением // Ожирение и метаболизм. — 2011. — Т. 8. — №2. — С. 56—63. [Belaya ZE, Il'in AV, Mel'nichenko GA, et al. Avtomatizirovannyy elektrokhemilyuminescentnyy metod opredeleniya kortizola v slyune dlya diagnostiki endogenного giperkortitsizma sredi patsientov s ozhireniem. *Obesity and metabolism.* 2011;8(2):56-63. (In Russ.)]. doi: 10.14341/2071-8713-4954
21. Мельниченко Г.А., Дедов И.И., Белая Ж.Е., и др. Болезнь Иценко—Кушинга: клиника, диагностика, дифференциальная диагностика, методы лечения // Проблемы Эндокринологии

- логии. — 2015. — Т. 61. — №2. — С. 55–77. [Melnichenko GA, Dedov II, Belaya ZE, et al. Cushing's disease: the clinical features, diagnostics, differential diagnostics, and methods of treatment. *Problems of Endocrinology*. 2015;61(2):55-77. (In Russ.)]. doi: 10.14341/probl201561255-77
22. Дедов И.И., Молитвословова Н.Н., Рожинская Л.Я., Мельниченко Г.А. Федеральные клинические рекомендации по клинике, диагностике, дифференциальной диагностике и методам лечения акромегалии // Проблемы Эндокринологии. — 2013. — Т. 59. — №6. — С. 4–18. [Dedov II, Molitvoslovova NN, Rozhinskaia LYa, Mel'nichenko GA. Russian association of endocrinologists national practice guidelines (clinical signs, diagnosis, differential diagnosis, treatment). *Acromegaly. Problems of Endocrinology*. 2013;59(6):4-18. (In Russ.)]. doi: 10.14341/probl20135964-18
23. Meier JJ, Nauck MA, Pott A, et al. Glucagon-like peptide 2 stimulates glucagon secretion, enhances lipid absorption, and inhibits gastric acid secretion in humans. *Gastroenterology*. 2006;130(1):44-54. doi: 10.1053/j.gastro.2005.10.004
24. Шестакова Е.А., Ильин А.В., Деев А.Д., и др. Регуляция секреции глюкагона гормонами инкретинового ряда у лиц с факторами риска сахарного диабета 2-го типа // Проблемы Эндокринологии. — 2014. — Т. 60. — №1. — С. 32–35. [Shestakova EA, Ilyin AV, Deev AD, et al. Regulation of glucagon secretion by incretin-like hormone family in the patients at risk of developing type 2 diabetes mellitus. *Problems of Endocrinology*. 2014;60(1):32-35. (In Russ.)]. doi: 10.14341/probl201460132-35
25. Арапова С.Д., Завадский П.С., Марова Е.И. Динамика содержания глюкагона и С-пептида у больных с болезнью Иценко—Кушинга // Советская медицина. — 1980. — №2. — С. 42–46. [Arapova SD, Zavadskij PS, Marova EI. Dinamika sodержaniya gljukagona i C-peptida u bol'nyh s boleznu Icenko-Kushinga. *Sovetskaja medicina*. 1980;(2):42-46. (In Russ.)].
26. Dedov II, Marova EI, Abrosimov AI, et al. Экспрессия рецепторов соматостатина и дофамина в АКТГ-продуцирующих опухолях // Проблемы Эндокринологии. — 2010. — Т. 56. — №1. — С. 14–18. [Dedov II, Marova EI, Abrosimov AI, et al. Expression of somatostatin and dopamine receptors in ACTH-producing tumours. *Problems of Endocrinology*. 2010;56(1):14-18. (In Russ.)]. doi: 10.14341/probl201056114-18

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

**Мачехина Любовь Викторовна** [Lubov V. Macheikhina, MD, PhD-student]; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2028-3939>; eLibrary SPIN: 6453-5835; e-mail: mlv66@list.ru

**Шестакова Екатерина Алексеевна**, к.м.н. [Ekaterina A. Shestakova, MD, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6612-6851>; eLibrary SPIN: 4821-5271; e-mail: katiashestakova@mail.ru

**Белая Жанна Евгеньевна**, д.м.н. [Zhanna E. Belaya, MD, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6674-6441>; eLibrary SPIN: 3585-7481; e-mail: jannabelaya@gmail.com

**Никанкина Лариса Вячеславовна**, к.м.н. [Larisa V. Nikankina, MD, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3199-4998>; eLibrary SPIN: 4679-9356; e-mail: lnikankina@mail.ru

**Астафьева Людмила Игоревна**, д.м.н. [Lyudmila I. Astafieva, MD, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3699-7637>; eLibrary SPIN: 5342-6754; e-mail: last@nsi.ru

**Шестакова Марина Владимировна**, профессор, академик РАН [Marina V. Shestakova, MD, PhD, professor, academician of Russian Academy of Sciences]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5057-127X>; eLibrary SPIN: 3482-7651; e-mail: nephro@endocrincentr.ru

#### ИНФОРМАЦИЯ

Рукопись получена: 17.06.2016. Одобрена к публикации: 19.09.2017.

#### КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Мачехина Л.В., Шестакова Е.А., Белая Ж.Е., Никанкина Л.В., Астафьева Л.И., Шестакова М.В. Глюкагоноподобный пептид-2 и глюкагон у пациентов с акромегалией и болезнью Иценко—Кушинга: особенности секреции и влияние на метаболизм глюкозы // Проблемы эндокринологии. — 2017. — Т. 63. — №5. — С. 299–306. doi: 10.14341/probl2017635299-306

#### TO CITE THIS ARTICLE:

Macheikhina LV, Shestakova EA, Belaya ZE, Nikankina LV, Astafieva LI, Shestakova MV. Glucagon-like peptide-2 and glucagon in patients with acromegaly and Cushing's disease: secretion features and influence on glucose metabolism. *Problems of Endocrinology*. 2017;63(5):299-306. doi: 10.14341/probl2017635299-306