

Механизмы нарушений углеводного обмена при акромегалии в зависимости от лечения

Проф. А.В. ДРЕВАЛЬ, к.м.н. И.В. ТРИГОЛОСОВА*, А.В. ВИНОГРАДОВА

ГБУ Здравоохранения Московской Области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва

Обследовали 110 больных акромегалией: 62 больных впервые выявленной акромегалией (*de novo*), 25 на терапии аналогами соматостатина (АСС) и 23 после трансфеноидальной аденомэктомии (ТСА). Распространенность нарушений углеводного обмена (НУО) в группах *de novo*, АСС и ТСА составила 53,3, 88,0 и 43,4% соответственно. Уровень инсулина плазмы натощак (ИПН) и индекс инсулинорезистентности НОМА-IR не отличались в группах АСС и ТСА и были более, чем в 1,5 раза ниже, чем в группе *de novo* ($p<0,05$). Площадь под инсулинемической кривой в течение 30 мин перорального глюкозотолерантного теста (ПГТТ) (АУСинс.30) в группе АСС была в 5,3 раза ниже, чем в группе ТСА, и в 6,7 раза ниже, чем в группе *de novo* ($p<0,05$). Среди 23 больных *de novo* контролируемой фазы акромегалии через 6 мес в группах АСС и ТСА достигли 46 и 50% больных соответственно. В группе АСС обнаружено увеличение уровня глюкозы плазмы натощак (ГПН), HbA1c ($p=0,05$), в группе ТСА — снижение ГПН ($p<0,05$). В группах АСС и ТСА обнаружена тенденция к снижению НОМА-IR ($p=0,06$), снижение ИПН и АУСинс. ($p<0,05$). Степень снижения АУСинс.30 на терапии АСС превышала степень снижения АУСинс.30—120 (в 11 и 2,3 раза соответственно; $p<0,05$), а после ТСА изменения были сопоставимы (2,4 и 3,2 раза соответственно; $p>0,05$). Несмотря на сопоставимое снижение инсулинорезистентности на фоне терапии АСС и после ТСА, снижение первой фазы секреции инсулина на фоне терапии АСС ведет к развитию НУО.

Ключевые слова: акромегалия, инсулинорезистентность, секреция инсулина, аналоги соматостатина, сахарный диабет.

Mechanisms of development of carbohydrate metabolism disturbances in acromegalic patients depending on treatment

A.V. DREVAL, I.V. TRIGOLOSOVA, A.V. VINOGRADOVA

M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow

110 acromegalic patients were examined: 62 patients with newly diagnosed acromegaly (*de novo*), 25 patients were receiving somatostatin analogues treatment (SSA) and 23 patients underwent transsphenoidal surgery (TSS). The prevalence of carbohydrate metabolism disturbances (CMDs) in groups *de novo*, the SSA and the TSS was 53.3, 88.0 and 43.4%, respectively. Levels of fasting plasma insulin (FPI), index of insulin resistance (HOMA-IR index) did not differ in groups SSA and TSS and were more than 1.5 times lower than in the *de novo* group ($p<0.05$). Area under insulin curve in the first 30 minutes (AUCins.30) of oral glucose tolerance test in the SSA group was 5.3 times lower than in the TSS, and 6.7 times lower than in the *de novo* group ($p<0.05$). Among the 23 *de novo* patients controlled acromegaly in 6 months was at 46% in group SSA and 50% of patients TSS. In the SSA group there were found increase of fasting plasma glucose levels (FPG), HbA1c ($p=0.05$), in the TSS group — decrease of FPG ($p<0.05$). There were the tendency to decrease of HOMA-IR ($p=0.06$), decrease of FPI and AUCins. ($p<0.05$) in SSA and TSS groups. Extent of decrease in AUCins.30 on SSA therapy exceeded the extent of decrease in UCins.30—120 (in 11.0 and 2.3 times, respectively, $p<0.05$), but after TSS — these changes were comparable (2.4 and 3.2 times, respectively, $p>0.05$). Despite comparable reduction in insulin resistance on SSA therapy and after TSS decrease of the first phase of insulin secretion on SSA therapy leads to the development of CMD.

Key words: acromegaly; insulin resistance; secretion of insulin; somatostatin analogues; diabetes mellitus.

Известно, что нарушения углеводного обмена (НУО) часто осложняют течение акромегалии, и их распространенность при активном скрининге достигает 78,4% [25,8 и 52,6% — сахарный диабет (СД) и ранние нарушения углеводного обмена (РНУО)] [1, 2], что значительно превышает распространенность НУО в популяции [3]. Можно выделить два класса факторов риска развития СД при акромегалии: общепопуляционные (возраст, женский пол, наличие артериальной гипертензии, отягощенный анамнез по СД 2-го типа (СД2) и др.) [2, 4—6] и специфические для акромегалии (длительность и

активность заболевания, проводимое лечение и т.п.) [2, 7, 8]. Основной метод лечения акромегалии — хирургический, который, по данным современных исследований [9, 10], является не только наиболее эффективным, но и оказывает положительное влияние на состояние углеводного обмена. При невозможности хирургического лечения или его неэффективности назначается медикаментозная терапия аналогами соматостатина (АСС) пролонгированного действия. Действие АСС на углеводный обмен при акромегалии неоднозначно: с одной стороны, они уменьшают диабетогенное действие сомато-

тропного гормона (СТГ), снижая его секрецию, с другой — подавляют секрецию инсулина, что само по себе может вести к нарушению углеводного обмена (НУО) [7, 11].

Цель исследования — оценка механизмов развития НУО при акромегалии в зависимости от лечения.

Материал и методы

В исследовании приняли участие 110 больных (31 (28,2%) мужчина и 79 (71,8%) женщин) акромегалией, наблюдающихся в отделении терапевтической эндокринологии МОНИКИ. Медиана возраста обследуемых составила 54,5 (46,8—60,3) года, индекс массы тела (ИМТ) — 29,5 (26,0—34,2) кг/м², длительность акромегалии — 9,0 (5,5—15) лет. У 76 (69,1%) больных была выявлена макроаденома гипофиза, у 31 (28,2%) — микроаденома и у 3 (2,7%) аденома не визуализировалась. В исследование не включались больные с ранее выявленным СД, больные после комбинированной терапии акромегалии (хирургическое лечение + терапия АСС), больные после проведения лучевой терапии и имеющие на момент обследования надпочечниковую недостаточность. Длительность акромегалии определялась с момента появления первых жалоб на изменение

внешности. Сравнительная характеристика больных акромегалией в зависимости от получаемого лечения представлена в **табл. 1**.

Динамика показателей углеводного обмена через 3 и 6 мес наблюдения представлена у 23 больных с впервые выявленной акромегалией, которым было проведено хирургическое лечение (10 человек: 7 женщин, 3 мужчин) или терапия АСС (Октреотид-лонг ФС, ЗАО "Ф-Синтез", Россия) (13 человек: 12 женщин, 1 мужчина).

Все участники до начала исследования подписывали форму информированного согласия, утвержденную Независимым комитетом по этике МОНИКИ.

Всем больным на первом визите проводился пероральный глюкозотолерантный тест с 75 г глюкозы (ПГТТ), в ходе которого определялись уровень СТГ, инсулина и глюкозы в пробах крови, которые забирались каждые 30 мин в течение 2 ч. Уровень инсулиноподобного ростового фактора 1 (ИРФ-1) определялся натощак.

Активность акромегалии оценивали на основании критериев Международного консенсуса 2009 г. [12]. Диагноз акромегалии подтверждался при превышении уровня ИРФ-1 половозрастной нормы, а также отсутствием падения уровня СТГ в ходе ПГТТ ниже 2,7 мЕд/л.

Таблица 1. Исходная характеристика больных в зависимости от проводимой терапии заболевания

Показатель	Больные с впервые выявленной акромегалией	Получающие терапию АСС	После ТСА	<i>p</i>
N (м/ж)	62 (19/43)	25 (4/21)	23 (8/15)	
Возраст, годы	55,0 (46,8—62,5)	54,0 (50,0—59,5)	51,0 (39,0—60,0)	0,303
ИМТ, кг/м ²	30,0 (26,7—34,5)	28,9 (25,0—35,4)	29,5 (25,8—31,9)	0,667
Длительность течения акромегалии, годы	8,0 (5,0—14,3)	11,0 (7,0—18,0)	10,5 (5,5—17,5)	0,151
Базальный уровень СТГ, мкМЕ/мл	31,7 (11,4—52,6)**1–2, 1–3	3,9 (1,2—6,1)	5,7 (1,1—11,4)	0,0001
Процент превышения ИРФ-1 ВГН, %	192,8 (127,0—257,0)**1–2, 1–3	–9,3 (–24,7—19,2)	14,1 (–37,2—135,5)	0,0001
Z-score ИРФ-1	7,4 (5,9—8,8)**1–2, 1–3	3,1 (2,1—4,0)	3,1 (0,8—6,0)	0,0001
Глюкоза плазмы натощак, ммоль/л	5,9 (5,3—6,7)*1–2, 1–3	6,4 (5,8—7,2)**2–3	5,3 (5,0—6,1)	0,002
Инсулин плазмы натощак, пмоль/л	90,0 (53,0—179,5)**1–2, 1–3	41,9 (17,1—69,5)	46,5 (20,5—86,2)	0,002
AUC (инс. 0—30 мин)	5955,0 (2970,0—11121,8)*1–3	885,0 (510,0—1275,0)**2–3	4695,0 (2362,5—9387,8)	0,0001
AUC (инс. 30—120 мин)	32991,0 (16837,5—58567,5)*1–2, 1–3	15571,5 (11080,5—30416,3)	20865,0 (17340,0—31350,0)	0,019
AUC (инс. 0—120 мин)	32118,0 (17484,0—60952,5)**1–2, *1–3	16612,5 (11310,0—31867,5)	21195,0 (15560,6—32185,1)	0,010
AUC (глк. 0—30 мин)	49,5 (33,4—62,6)	45,0 (30,8—54,8)	57,0 (49,5—67,1)	0,270
AUC (глк. 30—120 мин)	363,0 (270,0—442,5)*1–3	402,8 (321,8—481,1)*2–3	226,5 (156,8—365,3)	0,014
AUC (глк. 0—120 мин)	428,3 (344,6—519,8)*1–3	499,5 (363,0—580,5)**2–3	291,0 (222,0—442,5)	0,018
НОМА-IR	2,9 (1,9—7,4)*1–2, **1–3	1,6 (0,7—3,2)	1,8 (0,7—2,9)	0,007
Индекс Matsuda	2,6 (1,5—4,7)*1–2, ** 1–3	4,6 (2,5—8,6)	4,7 (3,2—8,8)	0,003
Нормогликемия, <i>n</i> (%)	29 (46,8)	3 (12,0)	13 (56,5)	
СД, <i>n</i> (%)	13 (21,0)	11 (44,0)	5 (21,7)	
РНУО, <i>n</i> (%)	20 (32,3)	11 (44,0)	5 (21,7)	

Примечание. Здесь и в табл. 2: ТСА — трансфеноидальная аденомэктомия; АСС — аналоги соматостатина; ВГН — верхняя граница нормы; AUC (инс. 0—30 мин) — площадь под инсулинемической кривой в течение первых 30 мин ПГТТ; AUC (инс. 30—120 мин) — площадь под инсулинемической кривой с 30 по 120 мин ПГТТ; AUC (инс. 0—120) площадь под всей инсулинемической кривой в течение всего ПГТТ; AUC (глк. 0—30 мин) — площадь под гликемической кривой в течение первых 30 мин ПГТТ; AUC (глк. 30—120 мин) — площадь под гликемической кривой с 30 по 120 мин ПГТТ; AUC (глк. 0—120) площадь под гликемической кривой в течение всего ПГТТ; * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$.

Если больной акромегалией получал лечение АСС, то критерием активности заболевания являлось превышение уровня ИРФ-1 половозрастной нормы, а также превышение уровня СТГ в случайно выбранное время дня 6,8 мЕд/л.

Акромегалия считалась контролируемой (фаза ремиссии) при уровне СТГ <6,8 мЕд/л и уровне ИРФ-1 соответствующем референсным значениям с учетом пола и возраста; и неконтролируемой (активной) — при превышении уровня хотя бы одного из этих показателей.

Диагнозы РНУО (нарушение толерантности к глюкозе, нарушение гликемии натощак или нарушение гликемии натощак + нарушение толерантности к глюкозе) и СД устанавливались в соответствии с рекомендациями ВОЗ [13].

Состояние углеводного обмена оценивали по уровням глюкозы плазмы натощак (ГПН), инсулина плазмы натощак (ИПН), гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), площадей под кривыми инсулина и глюкозы в ходе ПГТТ и индексов инсулинорезистентности (НОМА-IR) и инсулиночувствительности (Matsuda).

Индекс НОМА-IR (homeostasis model assessment — insulin resistance), отражающий печеночную инсулинорезистентность (ИР), рассчитывался по формуле D. Matthews и соавт. [14]:

$$\text{НОМА-IR} = (\text{ИПН} \times \text{ГПН}) / 22,5,$$

где: ИПН — инсулин плазмы натощак (мкЕд/мл), ГПН — глюкоза плазмы натощак (ммоль/л).

Индекс Matsuda, отражающий периферическую инсулиночувствительность (ИЧ), рассчитывали по формуле [15]:

$$M = 10000 / \sqrt{\text{ИПН} \times \text{ГПН} \times m\text{ИП} \times m\text{ГП}},$$

где: ИПН — инсулин плазмы натощак (мкЕд/мл); ГПН — глюкоза плазмы натощак (мг/дл), mИПН и mГПН — средние показатели инсулина и глюкозы в ходе ПГТТ.

При расчете индексов НОМА-IR используются показатели ГПН и ИПН. Так как ГПН в основном зависит от продукции глюкозы печенью, а ИРИ натощак является основным регулятором выброса глюкозы печенью, индекс НОМА-IR в большей степени отражает ИР клеток печени. Индекс Matsuda отражает общую чувствительность к инсулину во время ПГТТ, т.е. печеночной, мышечной и жировой тканей, так как при его расчете используются показатели гликемии и инсулина как натощак, так и после нагрузки глюкозой [14]. Следовательно, по изменению этого показателя можно судить о чувствительности к инсулину не только печеночной, но и двух других инсулинзависимых тканей в постпрандиальном периоде.

В ходе ПГТТ расчет площади под инсулинемической/гликемической кривой, превышающей тощачковое значение инсулина/глюкозы крови, производился по формуле трапеций.

Уровень ИРФ-1 определялся иммунорадиометрическим методом (ИРМА) по типу «сэндвич» с помощью тест-системы производства фирмы «Immunotech A Beckman Coulter Company» и методом твердофазного хемилюминесцентного иммунометрического метода на анализаторе Immulite 2000. Результаты анализировали с учетом возраста и пола обследуемых пациентов. Таблицы референсных величин нормы для ИРФ-1 с учетом возраста и пола для обоих методов совпадали. Так как нормальные значения ИРФ-1 зависят от возраста и пола больного, то абсолютные значения ИРФ-1 практически не сопоставимы у разных групп больных. В связи с этим использовались два относительных показателя, позволяющие сравнить ИРФ-1 в группах обследования: 1) процент превышения уровня ИРФ-1 верхней границы нормы для соответствующего пола и возраста и 2) так называемый z-score, который представляет собой относительный показатель отклонения результата исследования ИРФ-1 от медианы, тесно связанный с дисперсией ИРФ-1 в референсной группе здоровых лиц. Если значение ИРФ-1 у больного выходило за 2σ (т.е. значение $2 z\text{-score}$) для референсной группы, то оно считалось повышенным. Этот подход обычно используется в литературе, посвященной акромегалии [2].

Определение уровня инсулина и СТГ осуществляли при помощи ИРМА на тест-системах Immunotech A Beckman Coulter Company. Глюкоза плазмы исследовалась на биохимическом анализаторе Olympus 980. Уровень HbA_{1c} определялся на анализаторе D-10 фирмы «BIO-RAD».

Статистическая обработка полученных результатов осуществлялась при помощи программ SPSS версия 22.0 для Windows с использованием стандартных методов вариационной статистики. Результаты представлены в виде медианы и интерквартильного интервала (25, 75 квартили), а также целых значений (n) и процента (%). ИРФ-1 представлен в виде процента превышения ИРФ-1 верхней границы нормы и z-score. Достоверность различий между сравниваемыми группами устанавливали с помощью непараметрического критерия Манна—Уитни (в случае сравнения двух выборок) и Крускала—Уоллеса (в случае сравнения более двух выборок). Для оценки различия показателей до и после лечения применяли непараметрический критерий Уилкоксона. Наличие взаимосвязи между показателями определялась при помощи критерия Спирмана. Критический уровень значимости (p) при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05. Тенденция определялась при уровне $p < 0,08$.

Результаты

Среди 110 больных акромегалией хирургическое лечение получили 23 человека, АСС — 25 и впервые

заболевание было диагностировано у 62. В группах хирургического и медикаментозного лечения уровни ИРФ-1 и базального уровня СТГ были сопоставимы и ниже, чем в группе больных с впервые выявленной акромегалией ($p < 0,01$) (см. табл. 1).

Распространенность нарушений углеводного обмена (НУО) отличалась у больных, получивших различное лечение. Среди больных, получающих терапию АСС, распространенность НУО (88,0%) заметно превышает распространенность среди больных с впервые выявленной акромегалией (53,3%) и у больных, перенесших хирургическое лечение (43,4%).

Индекс периферической чувствительности к инсулину (Matsuda) у больных, получающих терапию АСС и перенесших ТСА, были сопоставимы и более чем в 1,5 раза превышали значение у больных с впервые выявленной акромегалией ($p < 0,05$). Индекс печеночной инсулинорезистентности (НОМА-IR) также не различался у больных, получающих АСС и перенесших ТСА, и был более чем в 1,5 раза ниже, чем в группе больных с впервые выявленной акромегалией ($p < 0,05$).

Уровень инсулина натощак у больных, получающих терапию АСС и перенесших ТСА, были сопоставимы и в 2 и 1,5 раза ниже, чем у больных с впервые выявленной акромегалией ($p < 0,05$). Инсулинемия в ходе ПГТТ у больных, получающих терапию АСС и перенесших ТСА, также не различалась и была в 1,9 и 1,5 раза ниже, чем у больных с впервые выявленной акромегалией ($p < 0,05$).

Секреция инсулина в течение первых 30 мин ПГТТ на фоне терапии АСС была в 5,3 раза ниже, чем у больных, перенесших ТСА, и в 6,7 раза ниже, чем у больных с впервые выявленной акромегалией ($p < 0,05$). Секреция инсулина в период 30—120 мин ПГТТ на фоне терапии АСС также была несколько ниже, чем у больных, перенесших ТСА, однако достоверных различий не обнаружено (см. табл. 1).

У 23 из 62 больных с впервые выявленной акромегалией была исследована динамика показателей углеводного обмена и активности акромегалии (табл. 2). Медиана возраста составила 53,0 (40,0—60,0) года, ИМТ 29,1 (26,6—33,7) кг/м², длительность акромегалии 7,0 (5,0—11,0) года. У 30% была выявлена микроаденома гипофиза, у 70% — макроаденома. Изучали динамику показателей углеводного обмена в зависимости от того, назначено ли этим больным лечение АСС (14 больных) или проведена ТСА (9) (см. табл. 2). Группы были сопоставимы по возрасту, ИМТ, длительности акромегалии.

Как на фоне терапии АСС, так и после хирургического лечения отмечалось снижение ИРФ-1 и СТГ через 3 и 6 мес терапии ($p < 0,05$). На фоне терапии АСС контролируемая фаза акромегалии была достигнута у 30% больных через 3 мес и у 46% больных через 6 мес, а после ТСА — у 50% уже через 3 мес.

На фоне терапии АСС было отмечено увеличение уровня ГПН и HbA_{1c} ($p = 0,05$), в то время как после ТСА отмечалось снижение уровня ГПН ($p < 0,05$) и тенденция к снижению уровня HbA_{1c} ($p < 0,08$).

При оценке динамики показателей ИР была выявлена тенденция к снижению уровня инсулинорезистентности печени (НОМА-IR) как на фоне терапии АСС, так и после ТСА ($p = 0,06$) и увеличение периферической чувствительности к инсулину (Индекс Matsuda), которое не было значимо в связи с небольшим объемом выборки. На терапии АСС и после хирургического лечения обнаружено снижение уровня ИПН и общей площади под кривой секреции инсулина ($p < 0,05$). Необходимо отметить, что степень снижения инсулина в течение первых 30 мин ПГТТ через 3 мес терапии АСС значительно превышала степень снижения инсулина в течение 30—120 мин ПГТТ (в 11 и в 2,3 раза соответственно; $p < 0,05$), тогда как через 3 мес после хирургического лечения степень снижения инсулина в течение первых 30 мин ПГТТ была сопоставима со степенью его снижения в течение 30—120 мин ПГТТ (в 2,4 и в 3,2 раза соответственно; $p > 0,05$). Более того, между процентом снижения НОМА-IR и процентом снижения площади под инсулинемической кривой через 3 и 6 мес после ТСА был выявлен высокий уровень положительной корреляционной зависимости ($r = 0,9$; $p < 0,05$) (см. табл. 2).

Обсуждение

Частота развития СД и РНУО при акромегалии, по данным международных исследований, достигает 16—78% [1, 2], что значительно превышает распространенность СД2 в популяции [3]. В данной работе представлены результаты обследования 110 больных акромегалией, среди которых у 64% были выявлены НУО. Распространенность НУО отличалась у больных, получивших различное лечение. Среди больных, получающих терапию АСС, распространенность НУО (88,0%) заметно превышает их распространенность среди больных с впервые выявленной акромегалией (53,3%) и у больных, перенесших хирургическое лечение (43,4%). Исследование механизмов развития НУО при акромегалии в зависимости от терапии показало, что как после хирургического, так и на фоне медикаментозного лечения акромегалии происходит снижение инсулинорезистентности печени (НОМА-IR) и инсулинзависимых тканей в целом (Matsuda). Данные результаты согласуются с результатами других исследований и свидетельствуют о снижении инсулинорезистентности печени и периферических инсулинзависимых тканей на фоне хирургического и медикаментозного лечения акромегалии [7, 10, 11].

Для лучшего понимания изменений секреции инсулина и глюкозы у больных акромегалией в за-

Таблица 2. Динамика показателей активности акромегалии и углеводного обмена у больных с впервые выявленной акромегалией в зависимости от лечения акромегалии

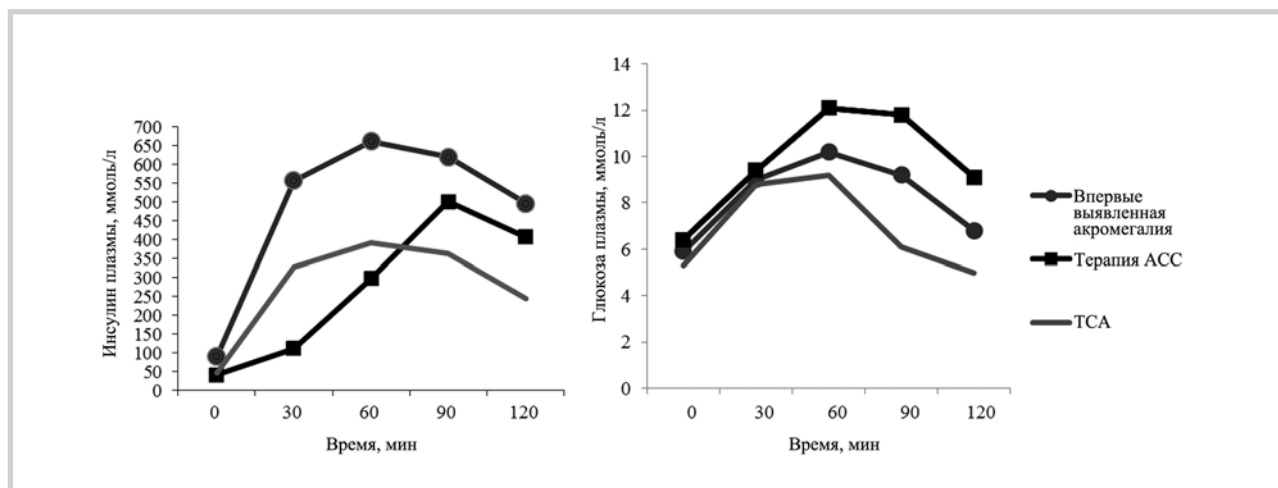
Показатель	ACC			Хирургическое лечение		
	исходно	3 мес	6 мес	исходно	3 мес	6 мес
Процент превышения ИРФ-1		28,8 (–24,5–195,4)	–1,5 (–21,9–122,8)	215,0 (117,8–265,0)	–7,3 (–29,2–17,4)	–39,2 (–57,9–17,5)
BГН, %	147,4 (41,6–231,2)					
Z-score ИРФ-1	7,3 (4,1–8,9)	4,4 (2,5–7,8)*	3,5 (2,3–6,7)*	6,2 (5,7–8,8)	1,9 (–0,6–3,1)*	1,4 (–0,5–4,0)*
СТГ, мкМЕ/мл	27,0 (7,8–48,7)	7,0 (2,8–14,1)*	10,6 (5,3–19,3)	32,6 (15,6–116,5)	2,1 (0,4–3,5)*	1,2 (0,3–2,2)*
ГПН, ммоль/л	5,3 (5,2–6,1)	5,9 (4,8–6,6)	6,1 (5,7–6,4)*	6,2 (5,6–6,6)	5,1 (4,4–5,6)*	5,1 (4,7–5,9)*
HbA _{1c} , %	5,8 (5,7–6,2)	5,9 (5,6–6,1)	6,0 (5,7–6,2)	6,1 (5,6–6,6)	6,0 (3,8–5,8)	5,6 (5,0–5,9)
ИПН, пмоль/л	71,0 (53,0–195,0)	51 (23,5–77,8)	57,2 (12,2–65,5)	188,0 (78,8–311,5)	60 (41,9–112,3)	69,0 (42,0–324,0)
НОМА-IR	2,4 (1,9–6,5)	2,1 (0,9–2,9)	2,2 (0,5–2,4)	7,3 (3,0–11,6)	2,0 (1,2–4,5)	2,1 (1,2–14,1)
Индекс Matsuda	2,7 (1,6–5,6)	5,1 (4,7–6,6)	4,5 (4,0–15,8)	1,3 (0,9–2,5)	5,1 (2,1–12,7)	5,6 (1,0–9,6)
AUC (инс. 0–30)	7005,0 (4661,3–10518,8)	645,0 (393,8–1695,0)* ^{1–2}	1219,5 (466,5–6108,0)	17197,5 (9642,8–22927,5)* ^{1–2}	7260,0 (146,3–9512,3)	4101,0 (1230,0–15772,0)
AUC (инс. 30–120)	27240,0 (21510,0–59055,0)	11565,0 (8145,0–5513,8)* ^{1–2}	20192,3 (7618,5–24165,4)	65377,5 (39304,9–98276,3)	20310,0 (8973,8–43596,0)* ^{1–2}	10302,0 (5910,0–39949,5)* ^{1–3}
AUC (инс. 0–120)	28590,0 (22140,0–60120,0)	12517,5 (8932,5–16451,3)* <i>p</i> =0,068	21065,3 (7969,5–25042,9)	67650,0 (41284,1–101445,0)	21210,0 (9601,5–45280,5)* ^{1–2}	16380,0 (10080,0–41122,5)* ^{1–3}
AUC (глк. 0–30)	50,3 (39,0–68,6)	34,5 (23,0–58,5)	28,5 (14,3–49,5)	56,3 (44,3–66,0)	40,5 (34,5–63,8)	63,0 (52,5–76,5)
AUC (глк. 30–120)	276,8 (257,3–401,3)	328,5 (234,4–338,7)	300,0 (153,0–360,8)	372,8 (253,1–404,6)* ^{1–2}	225,0 (185,3–338,3)	327,0 (205,5–409,5)
AUC (глк. 0–120)	373,5 (352,5–487,5)	423,0 (313,0–427,4)	333,8 (168,9–427,1)	465,8 (335,6–504,4)* ^{1–2}	301,5 (252,8–429,8)	399,0 (276,0–511,5)
Нормогликемия	9	7	7	3	7	9
RHVO	3	5	6	5	2	1
СД	1	1	—	2	1	—

висимости от терапии рассмотрим формы инсулинемических и гликемических кривых, представленных на **рисунке**. Наивысший уровень инсулинемии в ходе теста наблюдается у больных с впервые выявленной акромегалией, и она заметно ниже у больных после ТСА, причем форма этих двух графиков практически совпадает.

Сопоставим секрецию инсулина в ходе теста и поведение гликемии у больных с впервые выявленной акромегалией и после ТСА. Несмотря на то что секреция инсулина была наивысшей у больных с впервые выявленной акромегалией, гликемическая кривая оказалась выше у этих больных по сравнению с больными после ТСА. Так как формы инсулинемических кривых в этих двух группах совпадают, то можно сделать предположение, что регуляции секреции инсулина в обоих случаях в принципе тоже совпадает, а гиперсекреция инсулина, отражает лишь некоторый количественный феномен — в частности, гиперфункцию β-клеток на фоне повышенной секреции СТГ/ИРФ.

В частности, гиперинсулинемия при акромегалии развивается, с одной стороны, за счет прямого стимулирующего действия СТГ на физиологическую секрецию инсулина [16], а с другой — за счет инсулинорезистентности тканей, вызванной гиперсекрецией СТГ (что в конечном счете тоже стимулирует секрецию инсулина). После ТСА гиперсекреция СТГ устраняется и соответственно исчезают механизмы гормональной стимуляции секреции инсулина, что и приводит к снижению секреции инсулина в ходе теста, но без изменения характера инсулинемической кривой. Снижение инсулинорезистентности после ТСА получило отражение в высокой корреляционной зависимости между процентом снижения НОМА-IR и процентом снижения площади под инсулинемической кривой через 3 и 6 мес после ТСА ($r=0,9$; $p<0,05$ в обоих случаях).

Таким образом, у впервые выявленных больных гиперсекреция СТГ привела к гиперинсулинемии, которой, тем не менее, оказалось недостаточно для преодоления гормональной инсулинорезистентно-



Инсулинемия и гликемия в ходе ПГТТ у больных акромегалией в зависимости от терапии (впервые выявленные больные, на терапии АСС, после ТСА).

сти, что нашло свое отражение в более высокой гликемической кривой, чем у больных после ТСА. С другой стороны, ТСА устраняет гиперсекрецию СТГ, что приводит к восстановлению чувствительности к инсулину, и для улучшения показателей углеводного обмена необходимо существенно меньше инсулина, чем в случае впервые выявленной акромегалии. В итоге при более низких показателях инсулинемии после ТСА получены и более низкие показатели гликемической кривой по сравнению с лицами с впервые выявленной акромегалией.

Заметно отличается по форме график у больных на терапии АСС по сравнению с другими графиками (см. рисунок): в первые 30 мин секреция инсулина подавлена, что объясняется специфическим действием АСС на первые 30 мин секреции инсулина [17, 18]; после этого секреция инсулина резко возрастает. Этот феномен отражает и степень уменьшения площади под инсулинемической кривой в течение первых 30 мин ПГТТ и через 3 мес терапии АСС (она значительно превышает степень снижения инсулина в течение 30–120 мин ПГТТ: в 11,0 и в 2,3 раза соответственно; $p < 0,05$). Следует отметить, что через 3 мес после ТСА степень снижения площади под инсулинемической кривой в течение первых 30 мин ПГТТ сопоставима со степенью снижения площади в течение 30–120 мин ПГТТ (в 2,4 и в 3,2 раза соответственно; $p > 0,05$), что еще раз указывает на то, что характер инсулинемической кривой как до ТСА, так и после нее в целом совпадает.

Итак, поведение кривой инсулинемии на фоне АСС совпадает с тем, что наблюдается при СД2, при котором тоже отсрочена гиперсекреция инсулина в ходе теста, и это объясняется характерным эффектом подавления при СД2 первой фазы секреции инсулина. Самая высокая гликемическая кривая в ходе теста наблюдается на фоне лечения АСС причем ха-

рактерная именно для СД2 — отсроченная высокая гипергликемия [19].

На фоне терапии АСС снижалась инсулинорезистентность (НОМА-IR), чем можно было бы объяснить и снижение инсулинемии. Однако корреляционной зависимости между процентом снижения НОМА-IR и процентом снижения площади под инсулинемической кривой выявлено не было, что косвенно указывает на то, что чувствительность к инсулину не имеет прямого отношения к снижению секреции инсулина. В таком случае снижение секреции инсулина объясняется только прямым подавляющим действием АСС.

Таким образом, самый высокий процент больных СД среди больных акромегалией, получающих лечение АСС, возможно, связан с тем, что АСС включают патофизиологические механизмы развития СД, близкие к тем, что приводят к развитию СД2 в популяции.

С учетом сказанного не кажется удивительным то, что среди 23 больных с впервые выявленной акромегалией показатели углеводного обмена (ГПН и HbA_{1c}) достоверно ($p < 0,05$) ухудшались в течение 3–6 мес наблюдения, если больным назначались АСС, и заметно ($p < 0,08$) улучшались после ТСА. В результате количество больных с нормогликемией после хирургического лечения увеличивается, а на фоне терапии АСС уменьшается (см. табл. 2).

Наши результаты согласуются с данными других исследований, в которых показано, что на фоне терапии АСС может происходить ухудшение, а после хирургического лечения акромегалии — улучшение показателей углеводного обмена [10].

Наибольшие изменения параметров углеводного обмена (увеличение индекса Matsuda, снижение индекса НОМА-IR, снижение секреции инсулина) отмечены через 3 мес терапии АСС, а в дальнейшем

остаются на прежнем уровне или изменяются незначительно. Данные результаты свидетельствуют о необходимости контроля состояния углеводного обмена у больных акромегалией, прежде всего через 3 мес как после проведенного хирургического лечения, так и после назначения терапии АСС. Если эти параметры оказываются нормальными, то маловероятно их изменение в дальнейшем. В ранее опубликованных работах было показано, что на фоне лечения АСС самое существенное снижение уровней СТГ/ИРФ-1 наблюдается именно через 3 мес от начала терапии (на 50%) и малозаметно до конца года [20].

Выводы

1. Среди больных, получающих терапию аналогами соматостатина (АСС), частота впервые выявленных нарушений углеводного обмена (88%) заметно превышает распространенность среди больных с впервые выявленной акромегалией (59%) и у больных после транссфеноидальной аденомэктомии (ТСА) (37%). Следовательно, диабетогенное действие АСС достигает 30%.

2. Несмотря на сопоставимое снижение резистентности к инсулину у больных на фоне терапии АСС и после ТСА, процент больных с СД в группе терапии АСС выше, чем в группе ТСА, что связано с

прямым подавляющим секреторию инсулина действием АСС, особенно в первую фазу секреции инсулина, которое превышает положительное их влияние на гиперсекрецию СТГ.

3. На фоне терапии АСС контролируемая фаза акромегалии была достигнута у 30% больных через 3 мес и еще у 16% больных через 6 мес терапии. В группе хирургического лечения контролируемая фаза была достигнута у максимального процента больных уже через 3 мес (50%), что связано с радикальным характером лечения.

4. Наибольшие изменения параметров углеводного обмена (увеличение индекса Matsuda, снижение индекса НОМА-IR, снижение секреции инсулина) отмечены через 3 мес терапии АСС, а в дальнейшем эти параметры остаются на прежнем уровне или изменяются незначительно, что обусловлено наибольшим снижением гиперсекреции СТГ/ИРФ-1 за этот период.

Участие авторов:

Дизайн работы — Древаль А.В., Триголосова И.В.

Сбор, обработка и анализ данных — Виноградова А.В., Триголосова И.В.

Написание текста — Триголосова И.В., Виноградова А.В.

Редактирование текста — Древаль А.В.

ЛИТЕРАТУРА

1. Espinosa-de-los-Monteros AL, González B, Vargas G, et al. Clinical and biochemical characteristics of acromegalic patients with different abnormalities in glucose metabolism. *Pituitary*. 2010;14(3):231-235. doi: 10.1007/s11102-010-0284-x.
2. Dreval AV, Trigoloso IV, Misnikova IV, et al. Prevalence of diabetes mellitus in patients with acromegaly. *Endocrine Connections*. 2014;3(2):93-98. doi: 10.1530/ec-14-0021.
3. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas, 6th edn*. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2013.
4. Colao A, Ferone D, Marzullo P, Lombardi G. Systemic Complications of Acromegaly: Epidemiology, Pathogenesis, and Management. *Endocr. Rev.* 2004;25(1):102-152. doi: 10.1210/er.2002-0022.
5. Fieffe S, Morange I, Petrossians P, et al. Diabetes in acromegaly, prevalence, risk factors, and evolution: data from the French Acromegaly Registry. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*. 2011;164(6):877-884. doi: 10.1530/eje-10-1050.
6. Kreze A, Kreze-Spirova E, Mikulecky M. Risk factors for glucose intolerance in active acromegaly. *Braz. J. Med. Biol. Res.* 2001;34(11). doi: 10.1590/s0100-879x2001001100009.
7. Urbani C, Sardella C, Calevro A, et al. Effects of medical therapies for acromegaly on glucose metabolism. *European journal of endocrinology/European Federation of Endocrine Societies*. 2013;169(1):99-108. doi: 10.1530/eje-13-0032.
8. Biagetti B, Obiols G, Valladares S, et al. Alteraciones del metabolismo hidrocarbonado en la acromegalia. *Med. Clin. (Barc.)*. 2013;141(10):442-446. doi: 10.1016/j.medcli.2013.05.035.
9. Colao A, Pivonello R, Galderisi M, et al. Impact of Treating Acromegaly First with Surgery or Somatostatin Analogs on Cardiomyopathy. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2008;93(7):2639-2646. doi: 10.1210/jc.2008-0299.
10. Mori K, Iwasaki Y, Kawasaki-Ogita Y, et al. Improvement of insulin resistance following transphenoidal surgery in patients with acromegaly: Correlation with serum IGF-I levels. *J. Endocrinol. Invest.* 2013;36(10):853-859. doi: 10.3275/8964.
11. Mazziotti G, Floriani I, Bonadonna S, et al. Effects of Somatostatin Analogs on Glucose Homeostasis: A Metaanalysis of Acromegaly Studies. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2009;94(5):1500-1508. doi: 10.1210/jc.2008-2332.
12. Melmed S, Colao A, Barkan A, et al. Guidelines for Acromegaly Management: An Update. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2009;94(5):1509-1517. doi: 10.1210/jc.2008-2421.
13. World Health Organization. *Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia: report of a WHO/IDF consultation*. WHO Geneva; 2006.
14. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985;28(7):412-419. doi: 10.1007/bf00280883.
15. Matsuda M, DeFronzo RA. Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing: comparison with the euglycemic insulin clamp. *Diabetes Care*. 1999;22(9):1462-1470. doi: 10.2337/diacare.22.9.1462.
16. Kawabe T, Morgan CR. Multiple effects of growth hormone on insulin release from isolated pancreatic islets. *Metabolism*. 1983;32(7):728-731. doi: 10.1016/0026-0495(83)90132-4.

17. Curry DL, Bennett LL. Does somatostatin inhibition of insulin secretion involve two mechanisms of action? *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1976;73(1):248-251. doi: 10.1073/pnas.73.1.248.
18. Öztürk FY, Sen EÇ, Erol S, et al. The role of long acting somatostatin analogues treatment on glucose homeostasis in acromegaly. *SETB*. 2014;48(1):39-46.
19. Mari A, Tura A, Pacini G, et al. Relationships between insulin secretion after intravenous and oral glucose administration in subjects with glucose tolerance ranging from normal to overt diabetes. *Diabet. Med*. 2008;25(6):671-677. doi: 10.1111/j.1464-5491.2008.02441.x.
20. Древал А.В., Покрамович Ю.Г., Тишенина Р.С. Эффективность аналога соматостатина длительного действия Октреотида-депо в лечении больных с активной фазой акромегалии. *Проблемы эндокринологии*. 2014;60:3:10-14. [Dreval AV, Pokramovich YG, Tishenina RS. The effectiveness of analysis of octreotide-depo, a long-acting somatostatin analog, for the treatment of the patients presenting with active phase of acromegalia. *Problems of Endocrinology*. 2014;60(3):10-14.] doi: 10.14341/probl201460310-14.