

К ВОПРОСУ О МЕХАНИЗМАХ ФОРМИРОВАНИЯ НАРУШЕНИЙ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА У БОЛЬНЫХ АКРОМЕГАЛИЕЙ

Микитюк М. Р.

*ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В. Я. Данилевского НАМН Украины», г. Харьков;
Харьковская медицинская академия последипломного образования МОЗ Украины*

Нарушения углеводного обмена у больных акромегалией являются результатом влияния длительно сохраняющейся гиперпродукции соматотропного гормона гипофиза (СТГ) на углеводный и липидный обмена [1]. В основе патологического влияния перманентной гиперсоматотропинемии на углеводный обмен лежат контринсулиновые эффекты СТГ, проявляющиеся в способности стимулировать секрецию глюкагона, повышать активность инсулиназы печени и снижать активность гексокиназы [2]. Известно, что у больных акромегалией сахарный диабет (СД) характеризуется выраженной инсулинорезистентностью (ИР), которая задолго предшествует клинической манифестации заболевания [3]. Все механизмы, посредством которых СТГ индуцирует развитие ИР, на сегодняшний день полностью не установлены [4]. Предполагается, что индуцируемая высоким уровнем СТГ ИР обусловлена, прежде всего, нарушением пострецепторных механизмов действия инсулина [5]. Обсуждается также роль неэстерифицированных жирных кислот [6], семейства белков супрессоров цитокинового сигнала (SOCS), особенно SOCS₁ и SOCS₃ [7], и нарушения экспрессии регуляторной субъединицы p85α PI3K [8].

Торможение липогенеза и процессов окисления глюкозы в тканях, стимуляция

продукции глюкагона и увеличение содержания в крови неэстерифицированных жирных кислот, которые способствуют замедлению утилизации глюкозы мышечной тканью — вот основные из многих контринсулиновых эффектов СТГ на липидный обмен [2].

По данным Национальных реестров стран Евросоюза, СД встречается у 36–70 % пациентов с акромегалией [9, 10]. В структуре причин преждевременной смертности больных акромегалией СД занимает одно из лидирующих положений (до 41 % случаев) [9]. В этой связи особую актуальность приобретают исследования, направленные на поиск факторов (предикторов), влияющих на формирование нарушений углеводного обмена и преждевременной летальности этой категории пациентов. В результате эпидемиологических исследований были установлены некоторые предикторы нарушений углеводного обмена, а именно возраст пациента, длительность заболевания, уровень СТГ в крови, наличие сопутствующей артериальной гипертензии и наследственной предрасположенности [11]. Однако роль повышенного уровня инсулиноподобного ростового фактора-1 (ИРФ-1) и гиперпролактинемии (в случае комбинированной аденомы гипофиза) в формировании нарушений углеводного обмена у боль-

ных акромегалией остается недостаточно изученной.

Целью настоящего исследования было

изучить влияние СТГ, ИРФ-1 и пролактина (ПРЛ) на формирование нарушений углеводного обмена у больных акромегалией.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 97 пациентов (60 женщин и 37 мужчин) с акромегалией, в том числе с акромегалией *de novo* ($n=21$). Верификацию диагноза в случае акромегалии *de novo* и оценку состояния клинико-гормональной ремиссии ранее диагностированного заболевания проводили с учетом рекомендаций международного консенсуса 2000 года [12]. У всех обследованных причиной развития заболевания была аденома гипофиза. Средний возраст обследованных составил $48,71 \pm 12,18$ лет.

По результатам исследования была выделена группа больных без нарушений углеводного обмена ($n=46$).

Уровень гликемии натощак определяли глюкозооксидазным методом на анализаторе «Biosen C». Для проведения орального теста толерантности к глюкозе проводили отбор капиллярной крови натощак, а также через 60, 90 и 120 мин. после стандартной нагрузки глюкозой (75 г). Уровень гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}) определяли фотоколориметрическим методом наборами АО «Реагент» на аппарате «Флюорат-02-АБЛФ-Т».

Забор крови из локтевой вены для

гормонального исследования проводили натощак после 8-часового голодания. Уровни СТГ, ПРЛ и ИРФ-1 определяли иммуноферментным методом стандартными наборами реагентов фирмы «ELISA» (DRG Diagnostics, США) на автоматическом анализаторе Stat Fax 2100. Уровень иммунореактивного инсулина (ИРИ) определяли с помощью набора DRG Instruments GmbH (Германия).

Индексы HOMA2-IR, HOMA2-S%, HOMA2-B% вычисляли с помощью HOMA Calculator v2.2. [13].

Статистический анализ полученных данных осуществляли с помощью пакета прикладных программ «Statgraphics Plus for Windows» v.3.0 (Manugistic Inc. USA). Для сравнения нескольких групп использовали однофакторный дисперсионный анализ. Результаты представлены в виде $M \pm SE$, где M — среднее, SE — стандартная ошибка. Взаимосвязь между зависимыми и независимыми переменными изучали с помощью регрессионного анализа. Показателями зависимости или ассоциации были коэффициент корреляции (r) и коэффициент детерминации (R^2).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам гормонального исследования у всех пациентов была установлена активная форма заболевания (СТГ — $21,07 \pm 3,5$ нг/мл, ИРФ-1 — $479,5 \pm 42,2$ нг/мл, ПРЛ — 719 ± 143 мМЕ/мл).

Исследование основных показателей, характеризующих состояние углеводного обмена, показало, что в группе без нарушений углеводного обмена уровень гликемии натощак составил $5,11 \pm 0,29$ ммоль/л, HbA_{1c} — $4,95 \pm 0,18$ %, ИРИ — $20,01 \pm 2,35$ мкЕд/мл. Следует отметить, что у 23,3 % больных в этой группе была диагностирована гиперинсулинемия.

Для оценки вклада СТГ, ИРФ-1 и ПРЛ в формирование нарушений углеводного обмена у больных акромегалией был проведен анализ ассоциаций этих гормонов с ИРИ, который показал, что уровень ИРИ у больных акромегалией зависит от уровня СТГ ($R^2 = 13,8$ %; $r = 0,37$, $P = 0,01$) (рис. 1).

Как видно из рис. 1, проявления гиперинсулинемии усугубляются по мере повышения уровня СТГ. Эта закономерность имеет нелинейный характер и аппроксимируется уравнением:

$$\text{ИРИ} = (3,5 + 0,02 \cdot \text{СТГ})^2$$

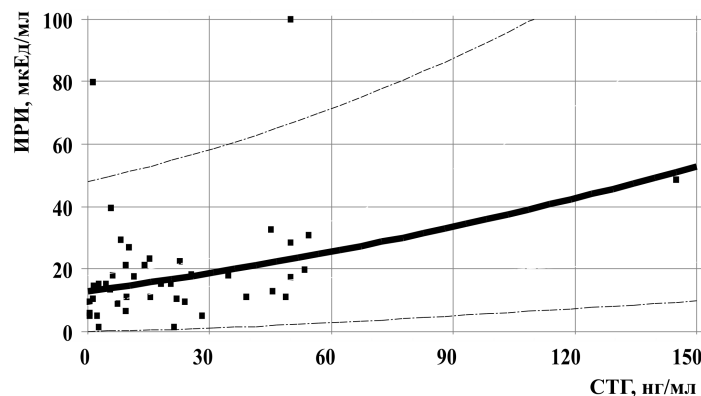


Рис. 1. Зависимость уровня иммунореактивного инсулина от уровня соматотропного гормона гипофиза у больных акромегалией.

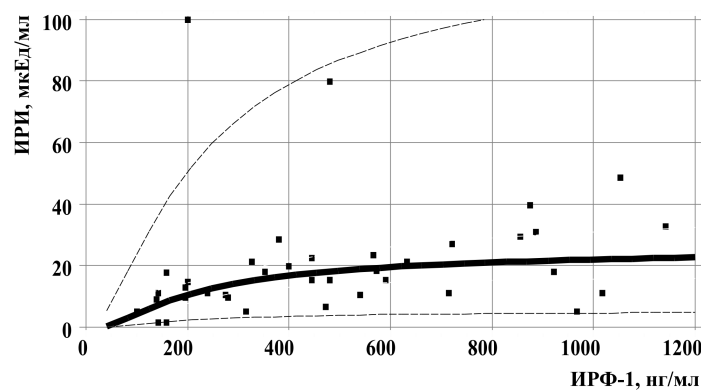


Рис. 2. Зависимость уровня иммунореактивного инсулина от уровня инсулиноподобного ростового фактора-1 у больных акромегалией.

Регрессионный анализ выявил также тесную ассоциацию уровня ІРИ с концентрацией ІРФ-1. Так, ІРФ-1 детерминирует 22,9 % вариабельности уровня ІРИ ($r = 0,47$; $P = 0,002$) (рис. 2).

Отсутствие статистически значимой ассоциации уровня ІРЛ с ІРИ позволило предположить, что гиперсоматотропинемия является определяющим фактором развития гиперинсулинемии у больных акромегалией.

Влияние инсулина на стимуляцию поглощения глюкозы периферическими тканями опосредуется через инсулиновые рецепторы, снижение чувствительности которых приводит к нарушению поступления и утилизации глюкозы в мышечной ткани, а также к развитию резистентности к антилиполическому действию инсулина в жировой ткани [14]. Для оценки чувствительности рецепторов к инсулин-опосредованному усвоению глюкозы у больных акромегалией использовали индекс НОМА2-S%. Выявлено,

что перманентная гиперсоматотропинемия приводит к снижению чувствительности рецепторов к инсулину, о чем свидетельствует значение индекса НОМА2-S% ($73,2 \pm 7,45$) и динамика кривой зависимости от СТГ ($R^2 = 24,4\%$; $r = 0,49$; $P = 0,01$) (рис. 3).

Регрессионный анализ выявил также тесную взаимосвязь НОМА2-S% с уровнем ІРФ-1. У больных с акромегалией ІРФ-1 детерминирует 36,4 % вариабельности уровня чувствительности к инсулину НОМА2-S% ($r = 0,6$; $R^2 = 36,4\%$; $P = 0,0001$).

Исследования показали, что ІР предшествует β -клеточной недостаточности в течение ряда лет, что обусловлено компенсаторной гиперинсулинемией [15]. Для оценки секреторной активности β -клеток в условиях эндокринной ІР использовали индекс НОМА2-B%. Полученный индекс ($161,4 \pm 10,3\%$) указывал на повышенную функциональную активность инсулярного аппарата поджелудочной железы.

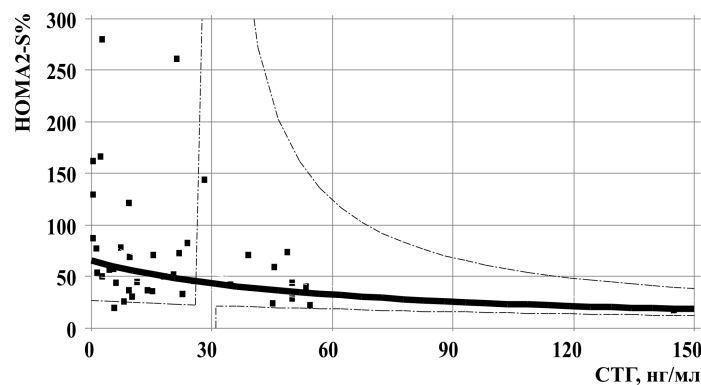


Рис. 3. Зависимость индекса HOMA2-S% от уровня соматотропного гормона гипофиза у больных акромегалией.

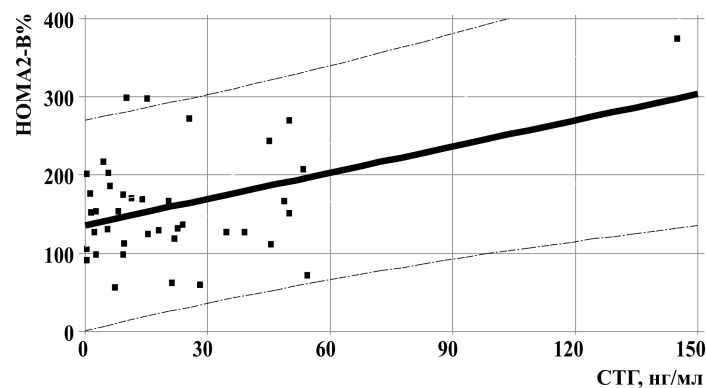


Рис. 4. Зависимость индекса HOMA2-B% от уровня соматотропного гормона гипофиза у больных акромегалией.

Выявлена статистически значимая зависимость β -секреторной функции от уровня СТГ (R^2 — 17,4 %; $r = 0,41$, $P = 0,01$), которая имеет линейный характер (рис. 4).

Также выявлена взаимосвязь секреторной функции β -клеток с концентрацией ИРФ-1, имеющая нелинейный характер (R^2 — 15,2 %; $r = 0,39$; $P = 0,01$).

Так как оценку секреторной функции β -клеток нельзя проводить вне связи с оценкой чувствительности рецепторов к инсулину, нами была проведена проверка взаимосвязи этих показателей у больных акромегалией (рис. 5) [16]. Характер кривой отражает механизм компенсации пониженной чувствительности рецепторов к инсулину за счет напряжения β -секреторной функции [17].

Изучение рецепторных и пострецепторных механизмов феномена ИР показало, что гипосенситизация клеток-мишеней к инсулину может быть обусловлена длительным повышением концентрации инсулина в кро-

ви и в интерстиции [8]. Эти теоретические предпосылки позволяют высказать предположение, что гиперинсулинемия, как адаптивная реакция организма, направленная на поддержание гомеостаза глюкозы, еще больше усугубляет реализацию эффектов инсулина на уровне тканей мишеней.

Повышение функциональной активности β -инсулярного аппарата поджелудочной железы у больных акромегалией можно рассматривать как один из компенсаторных механизмов, направленных на устранение дефектов сигналов инсулина. Исследования показали, что ИР предшествует β -клеточной недостаточности в течение ряда лет, что обусловлено компенсаторной гиперинсулинемией [18]. Полученное нами значение индекса HOMA2-IR ($2,1 \pm 0,19$) указывает на умеренно выраженную ИР. Это подтверждают и полученные ассоциации между уровнями СТГ, концентрацией ИРФ-1 и индексом HOMA2-IR. Регрессионный анализ показал, что значение HOMA2-IR увеличивается ли-

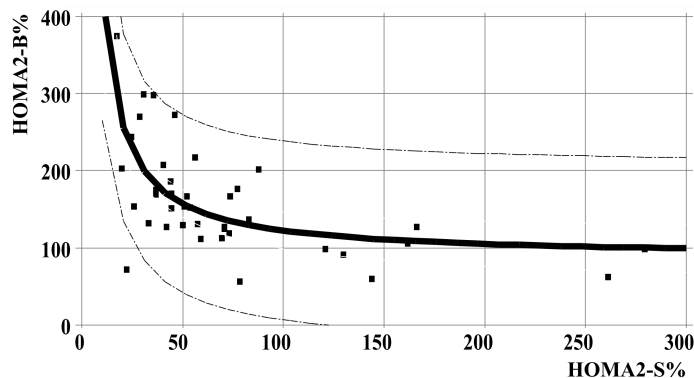


Рис. 5. Кривая взаимосвязи индексов HOMA2-S% и HOMA2-B% у больных акромегалией.

нейно-пропорционально уровню СТГ ($R^2 = 28,5\%$; $r = 0,53$, $P = 0,001$) и нелинейно — концентрации ИРФ-1 ($R^2 = 36,6\%$; $r = 0,6$, $P = 0,001$).

Таким образом, длительно сохраняющаяся гиперсоматотропинемия у больных акромегалией является ключевым звеном в патогенезе ИР. Поддержание гомеостаза глюкозы в условиях ИР у больного акромегалией осуществляется путем повышения секреции инсулина. Выявленные нами при про-

ведении анализа закономерности, а также данные литературы о том, что СТГ снижает активность инсулиназы в печени [2], позволили выделить следующие возможные механизмы гиперинсулинемии у больных акромегалией: стимулирующее влияние СТГ и ИРФ-1 на β -секреторный аппарат поджелудочной железы, снижение чувствительности рецепторов к инсулин-опосредованному усвоению глюкозы и снижение клиренса инсулина.

ВЫВОДЫ

1. Гиперинсулинемию у больных акромегалией следует рассматривать как адаптивную реакцию организма, направленную на поддержание гомеостаза глюкозы в условиях выраженной инсулинорезистентности.
2. Одними из возможных механизмов развития гиперинсулинемии у больных акромегалией, наряду со снижени-

ем чувствительности рецепторов к инсулин-опосредованному усвоению глюкозы, являются стимулирующее влияние соматотропного гормона гипофиза и инсулиноподобного ростового фактора-1 на инсулярный аппарат поджелудочной железы, а также снижение клиренса инсулина за счет ингибирующего влияния гиперсоматотропинемии на активность инсулиназы печени.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гарднер, Д. Базисная и клиническая эндокринология. Книга 1 [Текст] / Пер. с англ. — М.: Издательство БИНОМ, 2010. — С. 132–197.
2. Курляндская, Р. М. Роль гормона роста в регуляции жирового и углеводного обмена [Текст] / Р. М. Курляндская, Т. И. Романцова // Лечащий врач. — 2002. — № 5. — С. 36–38.
3. Secondary diabetes associated with principal endocrinopathies: the impact of new treatment modalities. [Text] / E. Resmini, F. Minuto, A. Colao, D. Ferone / Acta Diabetol. — 2009. — Vol. 46, № 2. — P. 85–95.
4. Дедов, И. И. Акромегалия: патогенез, клиника, диагностика, дифференциальная диагностика, методы лечения [Текст]: пособие для врачей / И. И. Дедов, Н. Н. Молитвословова, Е. И. Марова. — Тверь: Изд-во «Триада», 2003. — 40 с.
5. Insulin resistance and insulin secretion in non-diabetic acromegalic patients. [Text] / M. Coculescu, D. Niculescu, R. Lichiardopol, M. Purice / Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes. — 2007. — Vol. 115, № 5. — P. 308–316.
6. Kovacs, P. Fatty acids and insulin resistance in muscle and liver [Text] / P. Kovacs, M. Stumvoll

- // Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metabol. — 2005. — Vol. 19, № 4. — P. 625–635.
7. Lebrun, P. SOCS proteins causing trouble in insulin action [Text] / P. Lebrun, E. Van Obberghen // Acta Physiol. (Oxf). — 2008. — Vol. 192, № 1. — P. 29–36.
 8. Growth hormone regulation of p85alpha expression and phosphoinositide 3-kinase activity in adipose tissue: mechanism for growth hormone-mediated insulin resistance [Text] / J. P. del Rincon, K. Iida, B. D. Gaylinn [et al.] // Diabetes. — 2007. — Vol. 56, № 6. — 1638–1646.
 9. AcroBel — the Belgian registry on acromegaly: a survey of the 'real-life' outcome in 418 acromegalic subjects [Text] / M. Bex, R. Abs, G. T'Sjoen [et al.] // Europ. J. Endocrinol. — 2007. — Vol. 157. — P. 399–409.
 10. Epidemiology, clinical characteristics, outcome, morbidity and mortality in acromegaly based on the Spanish Acromegaly Registry (Registro Espanol de Acromegalia, REA) [Text] / A. Mestron, S. Webb, R. Astorga [et al.] // Europ. J. Endocrinol. — 2004. — Vol. 151, № 4. — P. 439–446.
 11. Holdaway, I. M. Factors influencing mortality in acromegaly [Text] / I. M. Holdaway, R. C. Rajasoorya, G. D. Gamble // J. Clin. Endocrinol. Metabol. — 2004. — Vol. 89. — P. 667–674.
 12. Criteria for Cure of Acromegaly: A Consensus Statement [Text] / A. Giustina, A. Barkan, F. F. Casanueva, F. Cavagnini // J. Clin. Endocrinol. Metabol. — 2000. — Vol. 85, № 2. — P. 526–529.
 13. Електронний ресурс
www.dtu.ox.ac.uk/homacalculator/index.php
 14. Kahn, C. R. Role of insulin receptors in insulin-resistant states [Text] // Metabolism. — 1980. — Vol. 29, № 5. — P. 455–466.
 15. Samuel, V. T. Mechanisms for insulin resistance: common threads and missing links [Text] / V. T. Samuel, G. I. Shulman // Cell. — 2012. — Vol. 148, № 5. — P. 852–871.
 16. Wallace T. M. Use and abuse of HOMA modeling [Text] / T. M. Wallace, J. C. Levy, D. R. Matthews // Diabetes Care. — 2004. — Vol. 27. — № 6. — P. 1487–1495.
 17. Accurate assessment of β -cell function: the hyperbolic correction [Text] / R. N. Bergman, M. Ader, K. Huecking [et al.] // Diabetes. — 2002. — Vol. 51, Suppl. 1. — P. S212–S220.
 18. Ожирение: этиология, патогенез, клинические аспекты [Текст] / Под ред. И. И. Дедова, Г. А. Мельниченко. — М.: Медицинское информационное агентство, 2004. — С. 84–88.

ДО ПИТАННЯ ЩОДО МЕХАНІЗМІВ ФОРМУВАННЯ ПОРУШЕНЬ ВУГЛЕВОДНОГО ОБМІНУ У ХВОРИХ НА АКРОМЕГАЛІЮ

Микитюк М. Р.

ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України», м. Харків;
Харківська медична академія післядипломної освіти

Проведено оцінку стану вуглеводного обміну у 97 хворих на активну форму акромегалії, в тому числі 21 — на акромегалію *de novo*. За допомогою аналізу асоціацій соматотропного гормону гіпофіза, інсуліноподібного ростового фактору-1 і пролактину з імунореактивним інсуліном визначено вплив цих гормонів на формування порушень вуглеводного обміну у хворих на акромегалію. Обговорюється роль перманентної гіперсоматотропіємії в патогенезі інсулінорезистентності і розвитку адаптивної (компенсаторної) гіперінсулінемії у хворих на акромегалію.

К л ю ч о в і с л о в а: акромегалія, соматотропний гормон гіпофіза, інсуліноподібний ростовий фактор-1, пролактин, цукровий діабет, інсулінорезистентність, гіперінсулінемія.

К ВОПРОСУ О МЕХАНИЗМАХ ФОРМИРОВАНИЯ НАРУШЕНИЙ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА У БОЛЬНЫХ АКРОМЕГАЛИЕЙ

Микитюк М. Р.

ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В. Я. Данилевского НАМН Украины»,
г. Харьков;

Харьковская медицинская академия последипломного образования

Проведена оценка состояния углеводного обмена у 97 пациентов с активной формой акромегалии, в том числе 21 — с акромегалией *de novo*. С помощью анализа ассоциаций соматотропного гормона гипофиза, инсулиноподобного ростового фактора-1 и пролактина с иммунореактивным инсулином определено влияние этих гормонов на углеводный обмен у больных акромегалией. Обсуждается роль перманентной гиперсоматотропинемии в патогенезе инсулинорезистентности и развитии адаптивной (компенсаторной) гиперинсулинемии у больных акромегалией.

К л ю ч е в ы е с л о в а: акромегалия, соматотропный гормон гипофиза, инсулиноподобный ростовой фактор-1, пролактин, сахарный диабет, инсулинорезистентность, гиперинсулинемия.

ABOUT THE MECHANISMS OF CARBOHYDRATE METABOLISM DESORDERS IN PATIENTS WITH ACROMEGALY

M. Mykytyuk

SI «V. Danilevsky Institute of Endocrine Pathology Problems of the NAMS of Ukraine», Kharkiv;
Kharkiv Postgraduate Medical Academy

Investigation of the carbohydrate metabolism was done in 97 patients with active acromegaly including 21 *de novo* acromegaly patients. Effects of growth hormone, insulin-like growth factor-1 and prolactin on sensitivity to insulin and β -cell function were determined due to analysis of associations of those hormones with insulin and HOMA indices. The role of permanent hypersomatotropinemia in the pathogenesis of insulin-resistance and compensatory hyperinsulinemia in patients with acromegaly was discussed.

K e y w o r d s: acromegaly, growth hormone, insulin-like growth factor-1, prolactin, diabetes mellitus, insulin-resistance, hyperinsulinemia.