

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ МОСКОВСКОЙ ОБЛАСТИ
МОСКОВСКИЙ ОБЛАСТНОЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
КЛИНИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ им. М.Ф. ВЛАДИМИРСКОГО
ФУВ МОНИКИ**

129110 г. Москва, ул. Щепкина 61,2

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ ПРИ АКРОМЕГАЛИИ

Учебное пособие

Москва 2015

Аннотация:

Вторичный сахарный диабет – распространенное осложнение акромегалии. В данном пособии отражены современные представления об эпидемиологии и патогенезе вторичного сахарного диабета при акромегалии, представлены собственные данные исследования эпидемиологии и механизмов развития данного осложнения акромегалии в Московской области, а также приведены клинические случаи, отражающие особенности течения сахарного диабета при акромегалии при различных методах лечения. Пособие рекомендуется для эндокринологов, терапевтов и врачей общей практики Московской области.

Заявитель: ГБУЗ МО Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского.

Составители:

Древаль А.В. – д.м.н., профессор, руководитель отделения терапевтической эндокринологии МОНИКИ, главный эндокринолог Московской области, заведующий кафедрой эндокринологии ФУВ ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского.

Триголосова И.В. – к.м.н., старший научный сотрудник отделения терапевтической эндокринологии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского.

Виноградова А.В. – врач отделения терапевтической эндокринологии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского.

Рецензенты:

Дзеранова Л.К. – д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения нейроэндокринологии и остеопатий ЭНЦ РАМН.

Цой У.А. – к.м.н., ведущий научный сотрудник Института эндокринологии ФЦСКиЭ имени В.А. Алмазова.

СОДЕРЖАНИЕ

Список сокращений	4
Введение.....	5
1.Эпидемиология нарушений углеводного обмена при акромегалии.....	7
2. Патогенез вторичного сахарного диабета при акромегалии.....	9
2.1. Особенности развития инсулинорезистентности и гиперинсулинемии при акромегалии.....	9
2.2. Влияние различных видов терапии на углеводный обмен при акромегалии.....	12
• Особенности клинического течения сахарного диабета после хирургического лечения акромегалии	12
• Механизмы развития и особенности клинического течения сахарного диабета на фоне медикаментозной терапии акромегалии.....	14
3. Диагностика вторичного сахарного диабета при акромегалии.....	19
4. Возможности терапии сахарного диабета при акромегалии.....	20
5. Заключение.....	21
6. Список литературы.....	22

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АСС	аналоги соматостатина
ГПН	глюкоза плазмы натощак
ИР	инсулинорезистентность
ИМТ	индекс массы тела
ИПН	инсулин плазмы натощак
ИРФ-1	инсулиноподобный ростовой фактор 1
МО	Московская область
НОМА-R	(homeostasis model assessment) – индекс инсулинорезистентности
НОМА-β	(homeostasis model assessment β) – индекс инсулинорезистентности
НУО	нарушения углеводного обмена
иНГН	изолированная нарушенная гликемия натощак
иНТГ	изолированная нарушенная толерантность к глюкозе
НГН+НТГ	сочетание нарушенной гликемии натощак и нарушенной толерантности к глюкозе
ПГТТ	пероральный глюкозотолерантный тест
ПГП	продукция глюкозы печенью
ПСМ	препараты сульфонилмочевины
РНУО	ранние нарушения углеводного обмена
СД	сахарный диабет
СД2	сахарный диабет 2 типа
СЖК	свободные жирные кислоты
СИР-1	субстрат инсулинового рецептора-1
СТГ	соматотропный гормон
НbA1c	гликированный гемоглобин

Введение

Акромегалия – тяжелое нейроэндокринное заболевание, обусловленное гиперпродукцией гормона роста соматотрофами передней доли гипофиза, что в 98% случаев обусловлено наличием аденомы гипофиза. В редких случаях акромегалия может быть обусловлена наличием опухоли внегипофизарной локализации. В детстве или подростковом периоде гиперсекреция гормона роста ведет к избыточному росту всех костей скелета и развитию гигантизма. Во взрослом возрасте вследствие закрытия зон роста в эпифизах трубчатых костей рост не увеличивается, однако, кости черепа, кистей и стоп, а также мягкие ткани могут увеличиваться в размере, что и обеспечивает изменения внешности, характерные для акромегалии. Распространенность акромегалии составляет 150 случаев на 1 млн. населения, а смертность выше популяционной в 1,3 раза [1, 2]. Взаимосвязь между акромегалией и развитием сахарного диабета (СД) впервые была описана в 1884 году [3]. В дальнейшем было показано, что различные нарушения углеводного обмена (НО) являются частым осложнением акромегалии, распространенность которых достигает 10-80% [1, 2, 4]. Еще в 1994 году при оценке выживаемости больных акромегалией было обнаружено, что наличие СД снижает продолжительность жизни данной категории больных [5]. Можно выделить два класса факторов риска развития СД при акромегалии: общепопуляционные (возраст, женский пол, наличие артериальной гипертензии, отягощенный анамнез по сахарному диабету СД 2 типа (СД2) и др.) [2, 6, 7, 8] и специфические для акромегалии (длительность и активность заболевания, проводимое лечение и т.п.) [6, 9, 10]. Основным методом лечения акромегалии является хирургический, который, по данным современных исследований, является не только наиболее эффективным, но и оказывает положительное влияние на состояние углеводного обмена [11, 12]. В случае невозможности проведения хирургического лечения или его неэффективности назначается медикаментозная терапия аналогами соматостатина пролонгированного действия (АСС). Действие АСС на углеводный обмен при акромегалии неоднозначно: с одной стороны, они уменьшают диабетогенное действие СТГ, снижая его секрецию, с другой, подавляют секрецию инсулина, что само по себе может вести к нарушению углеводного обмена [9, 13, 14]. В данном учебном пособии освещены основные вопросы эпидемиологии, патогенеза и возможности терапии СД при акромегалии в условиях современных методов лечения.

1. Эпидемиология нарушений углеводного обмена при акромегалии

Различные нарушения углеводного обмена (НУО) являются частым осложнением акромегалии, распространенность которых достигает 10-80% [1, 2, 4]. В структуре всех НУО распространенность СД составляет 19-56%, а РНУО – 16-46%, что в 3-4 раза превышает популяционную распространенность СД2 [8, 15, 16, 17, 18]. Подобные результаты были получены в исследовании, проведенном в 2010-2012 г. в Московской области (МО), в котором было обнаружено, что распространенность СД составила 52,6%, а ранних нарушений углеводного обмена (РНУО) 25,8%, что в 4 и в 1,3 раза, соответственно, превышало распространенность СД2 и РНУО в случайной выборке взрослого населения МО (рис.1) [6].

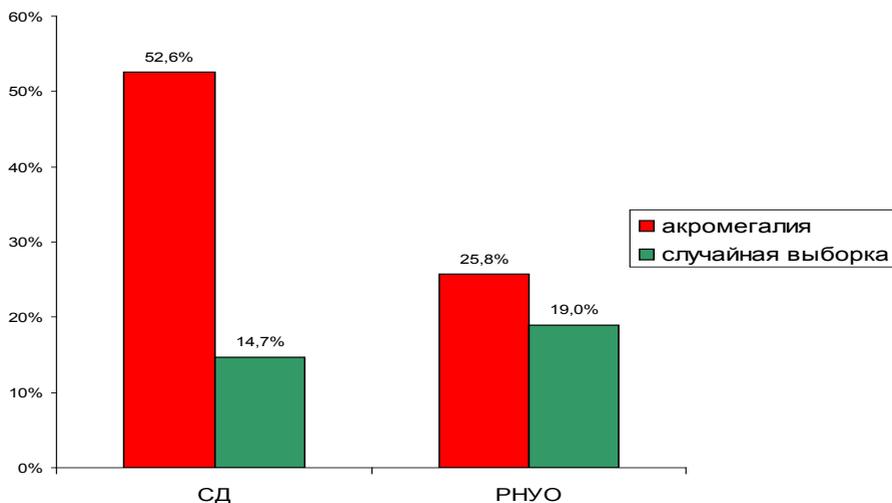


Рисунок 1.

Сравнительная распространенность сахарного диабета и ранних нарушений углеводного обмена среди больных акромегалией и в случайной выборке взрослого населения Московской области.

При детальной оценке распространенности различных видов РНУО (изолированной нарушенной гликемии натощак (иНГН), изолированной нарушенной толерантности к глюкозе (иНТГ)) и СД в исследовании Stelmachowska-Banas и соавторов было обнаружено, что СД встречался в 20% случаев акромегалии, в 19% наблюдалось НГН и в 15% случаев – НГТ [19]. В работе А. Espinosa-de-los-Monteros НУО наблюдались у 72% пациентов, в структуре которых НГН – 9%, НТГ – 36%, СД – 32% [20]. По результатам исследования структуры распространенности РНУО в Московской области, полученных в 2012 году, было выявлено, что распространенность иНГН и комбинации НГН и НТГ (НГН+НТГ) составила 14% и 15%, соответственно, а иНТГ наблюдалась более чем в 2 раза реже (6%). Данные закономерности распространенности отличаются от распространенности различных форм РНУО в популяционных выборках Московской области, где распространенность иНТГ в 1,3 раза выше, чем иНГН, и в 2,2 раза выше, чем НГН+НТГ (рис.2).

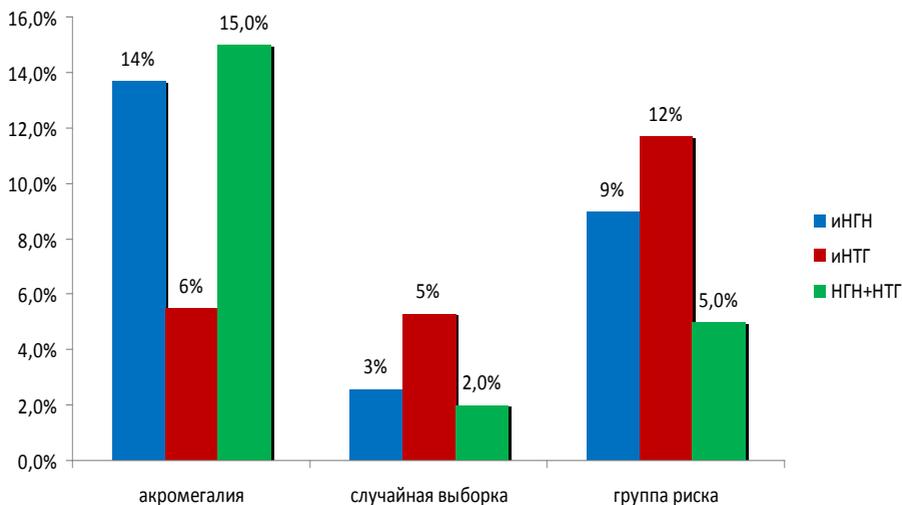


Рисунок 2.

Структура ранних нарушений углеводного обмена у больных акромегалией, в случайной выборке и в группе риска развития СД среди взрослого населения МО.

Можно выделить два класса факторов риска развития СД при акромегалии: общепопуляционные (**возраст, женский пол, наличие**

артериальной гипертензии, отягощенный анамнез по СД 2) [2, 6, 7, 8] и специфические для акромегалии (**длительность и активность заболевания, проводимое лечение**) [6, 9, 10]. По данным, основанным на исследовании факторов риска развития СД у 97 больных акромегалией Московской области, возраст, ИМТ и ИРФ-1 были независимыми предикторами развития СД [6].

Итак, распространенность СД и РНУО при акромегалии существенно выше, чем в популяции. Данные о структуре и факторах их развития противоречивы. Знание закономерностей распространенности вторичных нарушений углеводного обмена при акромегалии в зависимости от пола, возраста, длительности течения акромегалии и лечения АСС, сравнение с популяционными данными позволяет составить более детальное представление об особенностях, связанных с вторичным характером НУО, и механизмах их развития.

2.Патогенез сахарного диабета при акромегалии

2.1.Особенности развития инсулинорезистентности и гиперинсулинемии при акромегалии

Еще в 1967 году Sonksen РН и соавторы обнаружили наличие гиперинсулинемии у большинства больных акромегалией и выделили три стадии развития СД: **первую «гиперинсулинемическую» стадию**, характеризующуюся нормальной или «пограничной» толерантностью к глюкозе в сочетании с тощачковой гиперинсулинемией и высоким пиком инсулинемии после введения глюкозы; **вторую стадию «задержки инсулинового ответа»** в присутствии нормальной или нарушенной толерантности к глюкозе, которая восстанавливается после адекватного лечения; **третья стадия** характеризуется максимальной инсулинемией в тощачковом состоянии и **отсутствием постпрандиальной стимуляции секреции инсулина**, которая не восстанавливается после лечения [21]. Данные закономерности могут указывать на то, что патогенез СД при акромегалии отличается от патогенеза СД2. Гетерогенность механизмов развития вторичного СД и СД2, по всей вероятности, обусловлена противоположным действием соматотропного гормона (СТГ) и инсулиноподобного ростового фактора 1 (ИРФ-1) на основные

пути метаболизма глюкозы. В жировой ткани СТГ стимулирует липолиз, что ведет, с одной стороны, к увеличению липотоксичности, с другой стороны, к повышению количества субстратов для глюконеогенеза, и, соответственно, повышению продукции глюкозы печенью. В мышечной ткани СТГ снижает элиминацию глюкозы и гликолиз [22]. Интересно, что данные нарушения уже наблюдаются у больных акромегалией с нормальной толерантностью к глюкозе [23, 24]. В противоположность СТГ, ИРФ-1, стимулируя активность гибридных ИРФ-1/инсулиновых рецепторов, снижает липолиз, мышечную и печеночную ИР, а также стимулирует секрецию инсулина [25, 26] (рис.3). Более того, описано, что введение ИРФ-1 больным с контролируемой акромегалией ведет к снижению ИР и уровня глюкозы, что связано, по всей вероятности, с антагонистическим действием ИРФ-1 на рецепторы к СТГ [27].

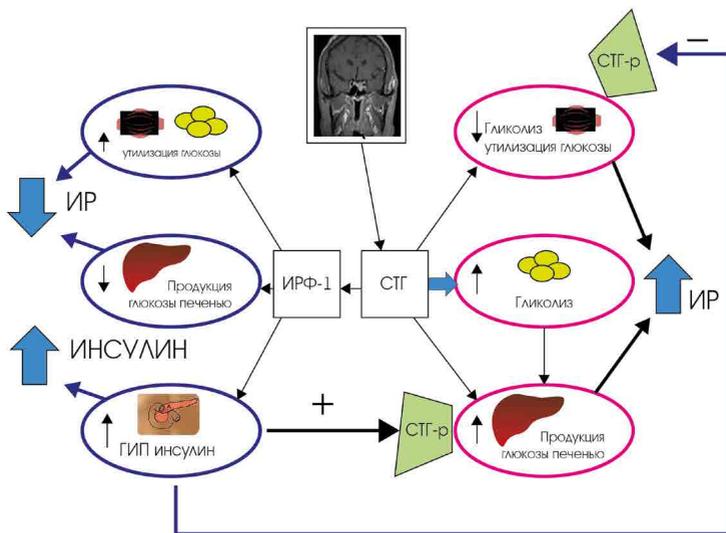


Рисунок 3.

Механизм действия ИРФ-1 и СТГ на метаболизм глюкозы.

Для больных с активной акромегалией в условиях гиперсекреции СТГ более характерна выраженная ИР по сравнению с больными, находящимися в состоянии ремиссии [28] или с популяционной группой [17, 29]. Тем не менее, исследований, подтверждающих прямую

взаимосвязь между активностью заболевания и ИР, немного [30, 31, 32]. В недавно опубликованной работе Niculescu 2013 было показано, что ИРФ-1 в большей степени, чем СТГ коррелирует с индексами ИР и ИЧ (НОМА, Matsuda, QUICKI) [31]. Учитывая патофизиологические эффекты ИРФ-1 (стимуляция элиминации глюкозы, секреции инсулина), данные результаты, по всей вероятности, могут быть объяснены конкурирующим ингибированием рецепторов инсулина в условиях супрафизиологической секреции ИРФ-1 [33]. С другой стороны, еще в 1967 году было показано, что у больных с активной стадией акромегалии, не страдающих диабетом, секреция инсулина повышена в ответ на углеводную нагрузку, причем степень стимуляции секреции инсулина в углеводной нагрузке прямо-пропорциональна активности заболевания [34]. В дальнейшем в многочисленных исследованиях было показано, что у больных с активной стадией акромегалии наблюдается как увеличение уровня инсулина натощак, так и увеличение инсулинемии в ходе перорального глюкозотолерантного теста (ПГТТ) [35].

Таким образом, при акромегалии ИР, вызванная гиперсекрецией СТГ, в определенной степени компенсируется повышением секреции инсулина, обусловленной гиперсекрецией ИРФ-1. Этим можно объяснить умеренные, легко компенсируемые нарушения углеводного обмена при СД, возникающие у больных акромегалией, и иногда – его обратное развитие после хирургического удаления опухоли гипофиза [35].

2.2. Влияние различных видов терапии на углеводный обмен при акромегалии.

Особенности клинического течения сахарного диабета после хирургического лечения акромегалии.

Различные виды терапии могут по-разному влиять на углеводный обмен при акромегалии [36]. Описано, что на фоне хирургического лечения наблюдается снижение ИР [11, 35, 37], что зачастую ведет к нормализации углеводного обмена. В нашем исследовании, проведенном среди 10 больных, впервые выявленной акромегалией было выявлено, что из 7 больных с НУО (2 – СД и 5 – РНУО) 6 больных достигли нормогликемии через 6 месяцев после проведения хирургического лечения и лишь у

одного больного сохранялись РНУО [35]. Причем, при обследовании данных больных в течение 6 месяцев наиболее выраженные изменения показателей инсулинчувствительности наблюдались в течение первых трех месяцев наблюдения, что диктует необходимость своевременного контроля уровня гликемии и проведения ПГТТ через 3 месяца после хирургического лечения акромегалии.

Необходимо отметить, что наиболее внимательно и часто необходимо контролировать уровень гликемии у больных акромегалией, находившихся на терапии сахароснижающими препаратами до проведения хирургического лечения, в связи с возможностью развития гипогликемии, связанной как со снижением ИР, и, соответственно, усиления их сахароснижающего действия, так и с возможным развитием вторичной надпочечниковой недостаточности после проведенного хирургического лечения.

Клинический случай 1.

Больная З., 61 год

2009 год

Жалобы:

Изменение внешности (увеличение размеров носа, ушей, пальцев кистей, стоп), отечность лица, потливость, сухость во рту, жажда, зуд кожных покровов, повышение показателей АД.

• Анамнез:

Изменения по акромегалоидному типу с 2004 года, при обращении к эндокринологу акромегалия не была заподозрена. СД 2 типа с 2004 года. Гликемия в дебюте 12 ммоль/л, проводилась терапия манинилом 14 мг в сутки, на этом фоне гликемия 12-17 ммоль/л. С 2006 года на интенсифицированной инсулинотерапии (50 Ед в сутки).

• Данные осмотра:

Рост 162 см, вес 80 кг, ИМТ 30,5 кг/м². Изменение внешности по акромегалоидному типу: увеличение носа, ушей, диастема, прогнатизм, увеличение размеров стоп, кистей.

• Данные обследования:

- ✓ СТГ 259 мЕд/л (норма до 6,8), ИРФ-1 925 нг/мл (81-225).
- ✓ Гликемический профиль: 15,5-17-12,3 ммоль/л.
- ✓ МРТ гипофиза: аденома гипофиза с супра-, инфра-селлярным и левосторонним параселлярным распространением (17*23*22 мм).

Сентябрь 2009 г.

Транссфеноидальная аденомэктомия в НИИ НХ им. Н.Н. Бурденко. В послеоперационном периоде – развитие вторичной надпочечниковой недостаточности, начат прием Кортефа 15 мг в сутки.

В послеоперационном периоде состояние значительно улучшилось: уменьшение размера носа, отечности, потливости улучшилось.

В ноябре 2009 г – гипогликемическая кома, после которой больная переведена на терапию Хумулином М3 16 Ед /сутки.

Февраль 2010 г.

Снижение показателей гликемии до 5-7 ммоль/л, частые гипогликемические состояния (до 3,0 ммоль/л).

Данные обследования (февраль 2010 г):

ИРФ-1 - 156 нг/мл (81-225), СТГ (надир) 2,3 мЕ/л (норма до 2,7)

ТТГ 0,05 мкЕд/мл (0,2-4,0), Т4 св. 7,0 пмоль/л (11-23)

МРТ гипофиза – остаточная ткань аденомы гипофиза.

Гликемия 4-6 ммоль/л. Инсулинотерапия отменена, назначена терапия Диабетон МВ 60 мг, Сиофор 1000 мг в сутки.

Январь 2011 г.

ИРФ-1 – 182 нг/мл (81-225), СТГ (random) – 2,3 мЕ/л (норма до 2,5).

Гликемия 3-5 ммоль/л, пероральная сахароснижающая терапия отменена. Диетотерапия стол №9.

Март 2011 г.

Гликемия 4,8-5,9 ммоль/л. Диетотерапия отменена.

Сентябрь 2011 г.

ПГТТ: гликемия натощак – 4,8 ммоль/л, через 2 часа – 7,5 ммоль/л.

Заключение по клиническому случаю 1.

После хирургического лечения акромегалии у больной наблюдается ремиссия акромегалии. Также отмечено развитие парциального гипопитуитаризма: вторичного гипотиреоза и вторичной надпочечниковой недостаточности. На этом фоне выявлено значительное снижение потребности в сахароснижающем лечении (вплоть до его отмены), а через 2 года после хирургического лечения – полная нормализация показателей углеводного обмена. В данном случае,

нормализация показателей углеводного обмена с одной стороны может быть связана со снижением ИР на фоне ремиссии акромегалии (нормализации уровней ИРФ-1, СТГ), с другой стороны, со снижением глюконеогенеза на фоне развития надпочечниковой недостаточности.

Механизмы развития и особенности клинического течения сахарного диабета на фоне медикаментозной терапии акромегалии

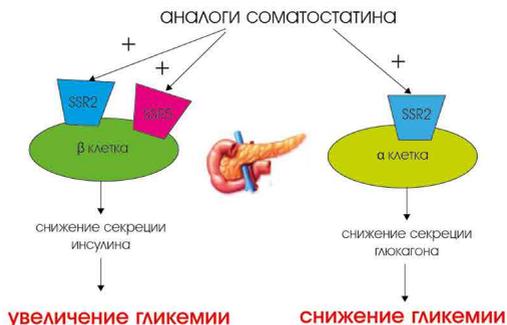
В случае невозможности или неэффективности хирургического лечения для медикаментозной терапии акромегалии в настоящее время применяются два типа препаратов, снижающих активность акромегалии: аналоги соматостатина пролонгированного действия (октреотид и пасиреотид) и блокатор рецепторов СТГ – пегвисомант.

Механизм действия АСС заключается в активации соматостатиновых рецепторов, причем Октреотид стимулирует преимущественно активность соматостатиновых рецепторов (sst) 2 типа (sst2), а пасиреотид стимулирует соматостатиновые рецепторы 5 типа (sst5).

Недавно было выяснено, что как на α -, так и на β - клетках поджелудочной железы также есть sst, причем на β - клетках 2 (sst2) и 5 (sst5) типов, а на α -клетках – sst2. Действие АСС на sst2 и sst5 β -клеток ведет к снижению секреции инсулина, а на sst2 α -клеток – к снижению секреции глюкагона. Таким образом, действие АСС на клетки поджелудочной железы разнонаправлено: с одной стороны, происходит снижение секреции инсулина и увеличение гликемии, с другой – снижение секреции глюкагона и снижение гликемии [38, 39]. Также АСС действуют на ИР. Снижение секреции ИРФ-1 на фоне терапии АСС ведет к уменьшению активности гибридного рецептора ИРФ-1/инсулин в периферических тканях, снижению количества транспортеров глюкозы (ГЛЮТ-4) и увеличению гликемии. С другой стороны, снижение секреции СТГ обеспечивает замедление липолитических процессов, что ведет к снижению продукции глюкозы печенью (рис. 4).

В ряде клинических исследований также было обнаружено, что АСС уменьшают ИР, но при этом ведут к снижению секреции инсулина, что в некоторых случаях может приводить к ухудшению углеводного обмена при акромегалии [9, 14, 35, 40, 41, 42].

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ СОМАТОСТАТИНА НА КЛЕТКИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ



МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ АНАЛОГОВ СОМАТОСТАТИНА НА ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ

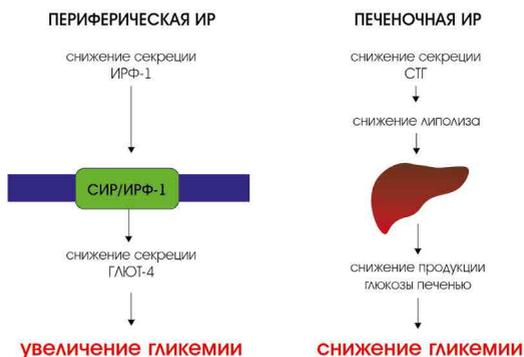


Рисунок 4.

Механизм действия аналогов соматостатина на инсулинорезистентность и секрецию инсулина.

В одном из последних исследований, посвященных данной проблеме, было продемонстрировано увеличение уровней глюкозы плазмы натощак, гликированного гемоглобина, гликемии в ходе ПГТТ, несмотря на снижение ИР на фоне терапии АСС. Важно отметить, что в данном исследовании было обнаружено увеличение уровня ИЧ (QUICKI и Matsuda индексов) и снижение уровня ИПН и инсулинемии в ходе ПГТТ. Данные изменения наблюдались у всех больных, независимо от состояния активности заболевания. Интересно, что количество

больных с нормогликемией было в 2 раза больше в группе больных с неконтролируемой акромегалией на фоне терапии АСС, чем в группе больных, достигших ремиссии заболевания [9]. В другом исследовании, проведенном в 2003 году, при оценке гликемии у больных акромегалией с отсутствием НУО в ходе ПГТТ было обнаружено увеличение показателей гликемии через 120 минут после перорального введения глюкозы и увеличение уровня гликированного гемоглобина. Более того, была обнаружена зависимость между ухудшением показателей глюкозы в ходе ПГТТ и снижением инсулина, особенно в течение первых 30 минут теста. [10]. При оценке особенностей метаболизма глюкозы при акромегалии на фоне терапии октреотидом неоднократно было отмечено ухудшение состояния углеводного обмена, связанное со снижением секреции инсулина, статистически значимое снижение секреции инсулина натощак [35, 37, 40].

В исследовании, проведенном в 2013 г в ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского среди больных акромегалией без ранее выявленного СД и РНУО, было обнаружено, что у впервые выявленных больных акромегалией, уровень инсулинемии как натощак, так и в ходе ПГТТ был наибольшим; у больных, перенесших хирургическое лечение, пик секреции инсулина наблюдался на 60 минуте ПГТТ, а у больных, получающих терапию АСС (Октреотидом-лонг ФС, ЗАО «Ф-Синтез», Россия), уровень ИПН был самый низкий, и практически отсутствовала первая фаза секреции инсулина (рис.5)

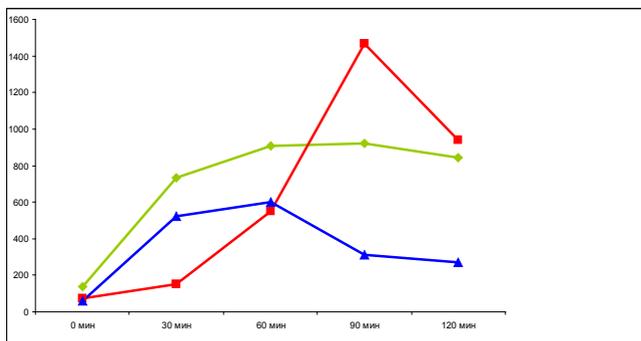


Рисунок 5.

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

Причем частота развития различных НУО у больных акромегалией, контролируемых на фоне терапии октреотидом пролонгированного действия (Октреотидом-лонг ФС, ЗАО «Ф-Синтез», Россия), достигала 90%, в то время, как среди больных, достигших ремиссии после хирургического лечения акромегалии, частота НУО не превышала 20% [13]. При оценке динамики состояния углеводного обмена, проведенном среди 10 больных впервые выявленной акромегалией, было выявлено, что из 9 больных с нормогликемией у двух развились РНУО через 3 месяца терапии АСС, и у одного больного СД трансформировался в РНУО через 6 месяцев терапии АСС [35].

Несмотря на то, что в некоторых работах было подтверждено негативное действие АСС на углеводный обмен при акромегалии [35, 37, 40], метаанализ 31 исследования, проведенных с 1987 по 2008 гг., включающий 690 больных, показал, что терапия октреотидом ведет к снижению секреции инсулина, но при этом значимых изменений уровня ГПН и HbA_{1c} не происходит [14]. При оценке динамики распространенности НУО среди больных акромегалией, получающих терапию АСС, было обнаружено, что у 25% больных отмечалось улучшение состояния углеводного обмена, у 46% изменений не произошло и у 29% больных наблюдалось прогрессирование НУО [14].

При сравнительном исследовании влияния октреотида и пасиреотида на углеводный обмен у 358 больных акромегалией было обнаружено, что ухудшение углеводного обмена чаще наблюдались на фоне терапии пасиреотидом (57,3% и 21,7% соответственно) [44]. В настоящее время проводятся мультицентровые исследования причин ухудшения состояния углеводного обмена на фоне терапии пасиреотидом. По предварительным данным — выраженный диабетогенный эффект пасиреотида объясняется стимуляцией ss5 поджелудочной железы и незначительной стимуляцией sst₂, что ведет к более значимому снижению секреции инсулина и отсутствием блокирующего влияния на секрецию глюкагона [45].

Пегвисомант, препарат, блокирующий рецепторы к СТГ, улучшает состояние углеводного обмена у больных акромегалией в связи со снижением ИР на фоне снижения активности акромегалии и отсутствием подавляющего действия на секрецию инсулина [46, 47].

Интересно отметить, что добавление пегвисоманта к терапии АСС ведет к стабилизации показателей гликемии, нарушенной на фоне монотерапии АСС, и к дальнейшему снижению показателей компенсации углеводного обмена при отмене АСС и переводу больных на монотерапию пегвисомантом.

Клинический случай 2.

Больная К., 64 года

2011 год

Жалобы:

Изменение внешности (увеличение размеров носа, губ, языка, кистей, стоп), головную боль, боли в спине, слабость.

Анамнез:

- 1986 год - изменения по акромегалоидному типу.
- 2005 год выявлена микроаденома гипофиза, ИРФ-1 721 нг/мл, уровень глюкозы в ПГТТ в норме. В январе 2006 года назначена терапия АСС. Далее доза увеличена до 40 мг.
- 2008 г МРТ: размеры аденомы уменьшились, ИРФ-1, СТГ в норме.

Повышение уровня глюкозы в крови более 7 ммоль/л дважды.

Назначена терапия метформином 850 мг 2 раза в сутки.

Доза АСС снижена до 20 мг.

2009 г (сентябрь)

- Размеры аденомы гипофиза – без динамики по сравнению с предыдущим исследованием, ИРФ-1, СТГ в норме, гликемия 4-6 ммоль/л в течение суток, HbA1c 5,5%.. Больная переведена на терапию Октреотидом-лонг ФС, ЗАО «Ф-Синтез», Россия. Метформин отменен. Рекомендовано соблюдение диеты 9 стола.
- **2009 г (октябрь)** Уровень глюкозы натощак 5-5,8 ммоль/л. Рекомендовано соблюдение диеты 15 стола.
- **2009 г (ноябрь)** ПГТТ: глюкоза натощак – 5,2 ммоль/л, через 2 часа – 6,9 ммоль/л.

2011 год

- Размеры аденомы гипофиза – без динамики по сравнению с предыдущим исследованием. ИРФ-1, СТГ в норме.

- Гликемия 5,5-6,2 ммоль/л в течение суток. HbA1c 5,7%. ПГТТ: глюкоза натощак – 5,2 ммоль/л, через 2 часа – 7,2 ммоль/л

2012 г

- Размеры аденомы гипофиза – без динамики по сравнению с предыдущим исследованием.
- ИРФ-1, СТГ в норме.
- Гликемия 5,2-5,8 ммоль/л натощак. HbA1c 5,8%. ПГТТ: глюкоза натощак – 5,4 ммоль/л, через 2 часа – 7,5 ммоль/л.

Заключение по клиническому случаю 2.

На фоне терапии АСС у больной наблюдается контролируемая фаза акромегалии, развитие вторичного сахарного диабета. На фоне снижения дозы АСС отмечена нормализация показателей углеводного обмена. В данном случае, повышение показателей гликемии на фоне терапии АСС связано, по всей вероятности, с диабетогенным действием АСС в условиях его высокой концентрации, которое уменьшается на фоне снижения дозы препарата до 20 мг, что выражается в нормализации показателей углеводного обмена.

3. Диагностика вторичного сахарного диабета при акромегалии

На фоне лечения акромегалии НУО могут компенсироваться, а ИР снижается [48, 49, 50]. В редких случаях после нерадикального хирургического лечения, несмотря на отсутствие НУО ранее, может развиваться сахарный диабет [49]. С другой стороны, после хирургического лечения нередко может развиваться надпочечниковая недостаточность, что может быть причиной снижения потребности и в сахароснижающей терапии вплоть до полной ее отмены (см. клинический случай 1).

В период начала лечения АСС на фоне сопутствующей инсулинотерапии у больных также имеется как определенный риск развития гипогликемии, что обусловлено снижением ИР на фоне терапии АСС [50], так и риск развития РНУО и СД. Именно поэтому регулярное определение уровня гликемии после аденомэктомии гипофиза, а также на фоне терапии АСС является необходимым условием даже при наличии

нормогликемии ранее.

В связи с наличием гораздо более высокой распространенности СД при акромегалии в сравнении с популяционной распространенностью СД2, а также различиями в патогенезе гипергликемии в зависимости от проводимого лечения акромегалии, оценку состояния углеводного обмена (пероральный тест толерантности к глюкозе) у больных акромегалией с ранее имеющейся **нормогликемией** необходимо проводить чаще, чем в группах риска развития СД.

- После назначения АСС (или увеличения дозы АСС) – через 3 и 6 месяцев, далее 1 раз в год.

У больных с уже имеющимся **сахарным диабетом**, которые получают терапию пероральными сахароснижающими препаратами, рекомендуется оценивать уровень гликемии натошак ежедневно и исследовать гликемический профиль (контроль уровня гликемии ежедневно перед основными приемами пищи и ночью) не менее одного раза в неделю. Больные, получающие терапию инсулином, должны ежедневно исследовать гликемический профиль. При наличии низконормальных показателей гликемии после проведенного хирургического или лучевого лечения на фоне медикаментозной терапии СД рекомендуется производить попытки снижения дозы сахароснижающих препаратов вплоть до полной отмены (особенно в случае развития надпочечниковой недостаточности). В дальнейшем при наличии нормогликемии у данной категории больных рекомендуется проведение ПГТТ для определения состояния углеводного обмена.

4. Возможности терапии сахарного диабета при акромегалии

Исследований оценки эффективности лечения вторичного СД при акромегалии недостаточно [51, 52]. Согласно консенсусу по лечению акромегалии 2009 года, подходы к терапии вторичного СД соответствуют рекомендациям по лечению сахарного диабета 2 типа [53]. Известно, что препаратом выбора лечения впервые выявленного СД2 являются бигуаниды. Данных о мировом опыте применения

бигуанидов в лечении вторичного СД при акромегалии крайне мало [51, 52]. В недавнем исследовании M Cambuli и соавт. показано, что у 65,7% больных акромегалией на фоне терапии метформином или в условиях комбинации метформина с другими гипогликемическими препаратами достигалась хорошая компенсация СД ($HbA1c < 6,4\%$). Причем, 41,4 % больных в данном исследовании достигли компенсации СД на фоне монотерапии метформином [51].

5. Заключение

Итак, учитывая высокую распространенность вторичного СД и РНУО при акромегалии, отличия в патогенезе нарушений углеводного обмена в популяции и при акромегалии, очевидным является изменение подходов к профилактике и терапии данных осложнений. Будущие исследования призваны определить наиболее оптимальную тактику терапии вторичного СД у больных акромегалией в зависимости от времени возникновения СД, сопутствующих патологий и терапии основного заболевания. Правильно подобранное лечение и успешная коррекция метаболических нарушений при акромегалии с учетом проводимой терапии акромегалии является залогом снижения риска сердечно-сосудистых катастроф и, вероятнее всего, положительно отразится на показателях смертности пациентов с акромегалией.

Список литературы

1. Holdaway IM, Rajasoorya C. Epidemiology of acromegaly. *Pituitary*; 1999 Jun; 2 (1): 29-41.
2. Colao A, Ferone D, Marzullo P, Lombardi G. Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis, and management. *Endocr Rev*; 2004; 25: 102–152.
3. Loeb M. Ein Erklärungsversuch der verschiedenartigen Temperaturverhältnisse bei der tuberculösen Basilmeningitis. *Deutsches Arch f. klin Med.* 1884; 34:443
4. Древаль АВ, Триголосова ИВ, Виноградова АВ, Тишенина РС, Мисникова ИВ, Губкина ВА, Ковалева ЮА, Барсуков ИА. Распространенность ранних нарушений углеводного обмена среди больных акромегалией. *Проблемы эндокринологии*; 2012; N 6: 3-7
5. Rajasoorya C, Holdaway MP, Scott DJ, Ibbertson HK. Determinants of clinical outcome and survival in acromegaly. *Clinical Endocrinology.* 1994; Vol. 41:95-102.
6. Dreval AV, Trigolosova IV, Wolffenbuttel BHR et al. Prevalence of carbohydrate metabolism disorders in patients with acromegaly. *Endocrine Connection*; 2014; 3 (93): 1-6
7. Fieffe S, Morange I, Petrossians P, Chanson P, Rohmer V, Cortet C, Borson-Chazot F, Brue T, Delemer B. Diabetes in acromegaly, prevalence, risk factors, and evolution: data from the French Acromegaly Registry. *Eur J Endocrinol.* 2011 Jun; 164 (6): P. 877-84; Epub 2011 Apr
8. Kreze A, Kreze-Spirova E, Mikulecky M. Risk factors for glucose intolerance in active acromegaly. *Braz J Med Biol Res*; 2001; 34: P. 1429–1433
9. Urbani C, Sardella C, Calevro A, Rossi G, Scattina I, Lombardi M, Lupi I, Manetti L, Martino E and Bogazzi F. Effects of medical therapies for acromegaly on glucose metabolism. *Eur J Endocrinol.* 2013 Jun 7; 169(1):99-108. DOI: 10.1530/EJE-13-0032. Print 2013 Jul. PubMed PMID: 23660641
10. Biagetti B, Obiols G, Valladares S, Arnez L, Dalama B, Mesa J. Abnormalities of carbohydrate metabolism in acromegaly. *Med Clin (Barc)*; 2013 Nov 16; 141(10): 442-6. DOI: 10.1016/j.medcli.2013.05.035. Epub 2013 Sep 6. PubMed PMID: 24012444
11. Colao A, Pivonello R, Galderisi M, Cappabianca P, Auriemma RS, Galdiero M, Cavallo LM, Esposito F, Lombardi G 2008 Impact of treating acromegaly first with surgery or somatostatin analogs on cardiomyopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 93:2639–2646
12. Mori K, Iwasaki Y, Kawasaki-Ogita Y, Honjo S, Hamamoto Y, Tatsuoka H, Fujimoto K, Ikeda H, Wada Y, Takahashi Y, Takahashi J, Koshiyama H. Improvement of insulin resistance following transsphenoidal surgery in patients with acromegaly: correlation with serum IGF-I levels. *J Endocrinol Invest.* 2013 Nov; 36(10):853-9. DOI: 10.3275/8964. Epub 2013 May 10. PubMed PMID: 23665535
13. Древаль АВ, Триголосова ИВ, Виноградова АВ, Иловайская ИА, Тишенина РС. Особенности нарушений углеводного обмена при акромегалии в

зависимости от проводимого лечения. Ожирение и метаболизм. 2013; 4: 21-25

14. Mazziotti G, Floriani I, Bonadonna S, Giustina A. et al. Effects of somatostatin analogs on glucose homeostasis: a meta-analysis of acromegaly studies. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; Vol.94: 1500–1508

15. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. Sixth Edition revision. 2014; P. 6

16. Biering H, Knappe G, Gerl H, Lochs H. Prevalence of diabetes in acromegaly and Cushing syndrome. *Acta Med Austriaca.* 2000; 27: 27–31

17. Kasayama S, Otsuki M, Takagi M, Saito H, Sumitani S, Kouhara H, Koga M, Saitoh Y, Ohnishi T, Arita N. Impaired betacell function in the presence of reduced insulin sensitivity determines glucose tolerance status in acromegalic patients. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2000; 52:549–555

18. Gierach M, Gierach J, Pujanek M, Skowrońska A, Rutkowska E, Junik R. Aberrations in carbohydrate metabolism in patients with diagnosed acromegaly, hospitalized in the Endocrinology and Diabetology Department of Collegium Medicum University of Nicolaus Copernicus in Bydgoszcz in the years 2001-2009. *Endokrynol Pol.* 2010 May-Jun;61(3):260-3.

19. Stelmachowska-Banaś M, Zdunowski P, Zgliczyński W. Abnormalities in glucose homeostasis in acromegaly. Does the prevalence of glucose intolerance depend on the level of activity of the disease and the duration of the symptoms? *Endokrynol Pol.* 2009, Vol.60(1); 20-4.

20. Espinosa-de-los-Monteros A, Gonzaález B, Vargas G, Sosa E, Mercado M. Clinical and biochemical characteristics of acromegalic patients with different abnormalities in glucose metabolism. *Pituitary.* 2011; Vol.14; P.231–235

21. Sonksen PH, Greenwood FC, Ellis JP, Nabarro JD et al. Changes of carbohydrate tolerance in acromegaly with progress of the disease and in response to treatment. *J Clin Endocrinol Metab.* 1967; Vol.27: 1418–1430

22. Moller N, Jorgensen JOL. Effects of growth hormone on glucose, lipid, and protein metabolism in human subjects. *Endocrine Reviews.* 2009; Vol. 30 (2): 152-177

23. Foss MC, Saad MJ, Paccola GM et al. Peripheral glucose metabolism in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 1991; Vol.72.: 1048–1053

24. Muggeo M, Saviolakis GA, Businaro V et al. Insulin receptor on monocytes from patients with acromegaly and fasting hyperglycemia. *J Clin Endocrinol Metab.* 1983; Vol.56: 733–738

25. Pratipanawatr T, Thongchai Pratipanawatr, Wilailak Pratipanawatr, Clifford Rosen et al Effect of IGF-I on FFA and glucose metabolism in control and type 2 diabetic subjects *AJP* 2002 vol. 282 no. 6 E1360-E1368

26. Benyoucef S, Surinya KH, Hadaschik D, Siddle K. Characterization of insulin/IGF hybrid receptors: contributions of the insulin receptor L2 and Fn1 domains and the alternatively spliced exon 11 sequence to ligand binding and receptor activation. *Biochem J.* 2007; 403:603–613

27. O'Connell T, Clemmons DR. IGF-I/IGF-binding protein-3 combination

- improves insulin resistance by GH-dependent and independent mechanisms. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87:4356–4360
28. Moller N, Schmitz O, Joergensen JO, Astrup J, Bak JF, Christensen SE, Alberti KG, Weeke J. Basal- and insulin-stimulated substrate metabolism in patients with active acromegaly before and after adenectomy. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992; 74:1012–1019
29. Coculescu M, Niculescu D, Lichiardopol R, Purice M. Insulin resistance and insulin secretion in non-diabetic acromegalic patients. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2007; 115:308–316
30. Hopkins KD, Holdaway IM. Insulin secretion and insulinlike growth factor-I levels in active and controlled acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1992; 36:53–57
31. Niculescu D, Purice M, Coculescu M. Insulin-like growth factor-I correlates more closely than growth hormone with insulin resistance and glucose intolerance in patients with acromegaly. *Pituitary.* 2013; 16:168–174
32. Puder JJ, Nilavar S, Post KD, Freda PU. Relationship between disease-related morbidity and biochemical markers of activity in patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90:1972–1978
33. Guler HP, Zapf J, Froesch ER. Short-term metabolic effects of recombinant human insulin-like growth factor I in healthy adults. *N Engl J Med.* 1987; 317:137–140
34. Luft R, Cerasi E, Hamberger CA. Studies on the pathogenesis of diabetes in acromegaly. *Acta Endocrinol (Copenh).* 1967; Vol.56: 593–607
35. Древаль АВ, Триголосова ИВ, Виноградова АВ. Механизмы развития нарушений углеводного обмена при акромегалии в зависимости от лечения. *Проблемы эндокринологии.* 2015 (в печати)
36. Pereira AM, Biermasz NR, Roelfsema F, Romijn JA. Pharmacologic therapies for acromegaly. A review of their effects on glucose metabolism and insulin resistance. *Treat Endocrinol.* 2005; 4:43–53
37. Ronchi CL, Varca V, Beck-Peccoz P, Orsi E, Donadio F, Baccarelli A, Giavoli C, Ferrante E, Lania A, Spada A, Arosio M. Comparison between six-year therapy with long-acting somatostatin analogs and successful surgery in acromegaly: effects on cardiovascular risk factors. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91:121–128
38. Zambre Y, Ling Z, Chen MC, Hou X, Woon CW, et al. Inhibition of human pancreatic islet insulin release by receptor-selective somatostatin analogs directed to somatostatin receptor subtype 5. *Biochem Pharmacol.* 1999; 57(10): 1159–1164.
39. Singh V, Brendel MD, Zacharias S, Mergler S, Jahr H, et al. Characterization of somatostatin receptor subtype-specific regulation of insulin and glucagon secretion: an in vitro study on isolated human pancreatic islets. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92(2): 673–680.
40. Steffin BA et al. 12-month, prospective, cross-sectional study in patients with acromegaly receiving Lanreotide-Autogel. Either 60mg/month or 120mg/month. *Eur J Endocrin.* 2006; Vol.155: 73–78.

41. Parkinson C, Drake WM, Roberts ME, Meeran K, Besser GM & Trainer PJ. A comparison of the effects of pegvisomant and octreotide on glucose, insulin, gastrin, cholecystokinin, and glucose metabolism in acromegaly EUROPEAN JOURNAL OF ENDOCRINOLOGY. 2013; 107: 169
42. Ronchi C, Epaminonda P, Cappiello V, Beck-Peccoz P & Arosio M. Effects of two different somatostatin analogs on glucose tolerance in acromegaly. Journal of Endocrinological Investigation. 2002; 25: 502–507.[
43. Baldelli R, Battista C, Leonetti F, Ghiggi MR et al. Glucose homeostasis in acromegaly: effects of long-acting somatostatin analogues treatment. Clin Endocrinol (Oxf). 2003; Vol. 59: 492–499.
44. Colao A, Bronstein MD, Freda P. Pasireotide Versus Octreotide in Acromegaly: A Head-to-Head Superiority Study. JCEM. March 2014; V. 99 Issue 3
45. Schmid HA, Brueggen J. Effects of somatostatin analogs on glucose homeostasis in rats. J Endocrinol. 2012; 212:49–60.
46. Jørgensen JOL, Feldt-Rasmussen U, Frystyk J, Chen J-W, Kristensen LO, Hagen C, Ørskov H. Cotreatment of acromegaly with a somatostatin analog and a growth hormone receptor antagonist. J Clin Endocrinol Metab. 2005; 90:5627–5631
47. Barkan AL, Burman P, Clemmons DR, Drake WM, Gagel RF, Harris PE, Trainer PJ, van der Lely AJ, Vance ML. Glucose homeostasis and safety in patients with acromegaly converted from long-acting octreotide to pegvisomant. J Clin Endocrinol Metab. 2005; 90:5684–5691
48. Colao A, Auriemma RS, Savastano S, Galdiero M et al. Glucose tolerance and somatostatin analog treatment in acromegaly: a 12-month study. J Clin Endocrinol Metab. 2009; Vol. 94(8): 2907-2914.
49. Larijani B, Nakhjavani M, Baradar-Jalili R et al. Diabetes mellitus following pituitary adenomectomy in euglycaemic patients with acromegaly. J Coll Physicians Surg Pak. 2005; Vol.15:430–432
50. Tolis G, Anselopoulos NG et al. Medical treatment of acromegaly: comorbidities and their reversibility by somatostatin analogs. Neuroendocrinology. 2006; Vol.83 (3-4): 249-257
51. Cambuli VM, Galdiero M, Mastinu M, Pigliaru F et al. Glycometabolic control in acromegalic patients with diabetes: a study of effects of different treatments for growth hormone excess and for hyperglycemia. J Endocrinol. Invest. 2012 Feb; 35(2):154-9.
52. Ali O, Banerjee S, Kelly DF, Lee PD. Management of type 2 diabetes mellitus associated with pituitary gigantism. Pituitary. 2007; Vol.10; №4: 359-364
53. Melmed S, Colao A, Barkan A, Molitch M, Grossman AB, Kleinberg D, Clemmons D, Chanson P, Laws E, Schlechte J, Vance ML, Ho K, Giustina A, Ayuk J, Beckers A, Beck-Peccoz P, Bengtsson BA, Bevan J, Bianchi A, Bonert V et al. Acromegaly Consensus Group. Guidelines for Acromegaly Management: An Update J Clin Endocrinol Metab. 2009 May; 94(5):1509-17. DOI: 10.1210/jc.2008-2421. Epub 2009 Feb 10