ORIGINAL STUDY

Особенности углеводного обмена и секреции гормонов инкретинового ряда у пациентов с болезнью Иценко–Кушинга и акромегалией

© Л.В. Мачехина[1], Е.А. Шестакова[1,3], Ж.Е. Белая[1], Л.И. Астафьева[2], Л.В. Никанкина[1], М.В. Шестакова[1,3]

[1]*ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии Минздрава России, Москва*
[2]*ФГАУ Национальный научно-практический центр нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко Минздрава России, Москва*
[3]*ФГБОУ ВО Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Москва*

Цель. *Анализ ритма и уровня секреции инкретинов у пациентов с акромегалией и болезнью Иценко–Кушинга (БИК) в зависимости от выявленных нарушений углеводного обмена.*
Материалы и методы. *В исследование были включены 62 пациента: 20 – с БИК, 21 – с акромегалией, 21 – контрольная группа. Контрольную группу составили лица без нарушений углеводного обмена, без БИК и акромегалии, сопоставимые по индексу массы тела (ИМТ) и возрасту с исследуемыми больными. Всем пациентам был проведен оральный глюкозотолерантный тест (ОГТТ) с 82,5 г моногидрата глюкозы с определением глюкозы плазмы крови исходно и на 120-й минуте теста; исходно, на 30-й и 120-й минуте производился забор крови для исследования гормонов инкретинового ряда (ГИП, ГПП-1), глюкагона и грелина.*
Результаты. *Частота встречаемости ранних нарушений углеводного обмена была выше в группе пациентов с БИК по сравнению с группой пациентов с акромегалией. Для пациентов с БИК и акромегалией было характерно отсутствие подавления глюкагона в ответ на ОГТТ. Уровни секреции инкретинов (ГИП и ГПП-1) у пациентов с БИК и акромегалией с нарушениями и без нарушений углеводного обмена не отличались между собой.*
Заключение. *Не получено убедительных данных о вкладе классических гормонов-инкретинов (ГИП и ГПП-1) в развитие нарушений углеводного обмена при БИК и акромегалии. Однако оба этих заболевания характеризуются высокой как базальной, так и стимулированной концентрацией грелина и глюкагона. Вероятно, эти два гормона в большей степени определяют нарушение углеводного обмена при БИК и акромегалии.*
Ключевые слова: *акромегалия; болезнь Иценко-Кушинга; нарушения углеводного обмена; инкретины, нейропептиды*

Features of carbohydrate metabolism and incretin secretion in patients with Cushing disease and acromegaly

© Lubov V. Machekhina[1], Ekaterina A. Shestakova[1,3], Zhanna E. Belaya[1], Lyudmila I. Astafieva[2], Larisa V. Nikankina[1], Marina V. Shestakova[1,3]

[1]*Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia*
[2]*Burdenko Neurosurgical Institute, Moscow, Russia*
[3]*Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia*

Aim. *This study aims to analyse the rhythm and levels of incretins and neuropeptides secretion in patients with Cushing disease (CD) and acromegaly, and thus specify the pathogenesis of carbohydrate metabolism disturbances.*
Matherials and methods. *In this study, 42 patients (mean age, 37.5 years) with CD and acromegaly were enrolled. All patients were newly diagnosed with CD and acromegaly, and none had a history of previous drug therapy, radiotherapy or pituitary surgery. All patients underwent OGTT, during which glucose, glucagon, GLP-1, GLP-2, GIP and ghrelin were evaluated at 0, 30 and 120 min, respectively.*
Results. *During OGTT, glucose levels were not significantly different between the groups. The relevance of pre-diabetes was higher in patients with CD. In these patients, while glucagon levels were substantially higher at all cut-off points than those in controls ($p = 0.001$), GIP secretion was slightly lower. The acromegaly group was characterised by an inverse rhythm of GIP secretion with no peak level at 30 min. In addition, GLP-1 levels were significantly higher in patients with CD ($p = 0.047$). Similarly, GLP-2 levels were also significantly higher in patients with CD than in those with acromegaly and controls ($p = 0.001$). Finally, ghrelin levels were significantly higher in patients with CD ($p = 0.013$) and acromegaly ($p = 0.023$).*
Conclusion. *More pleiotropic actions of glucocorticoids can explain the higher relevance of carbohydrate metabolism disturbances in patients with CD. This can also be explained by higher levels of glucagon secretion, which do not depend on the type of carbohydrate metabolism disorder and are stimulated by a direct action of glucocorticoids on the glucagon receptor. GIP and GLP-1 secretion in patients with CD and acromegaly are characterised by the inverse rhythm with no peak levels, implying that*

CC BY-NC-SA 4.0

© Russian Association of Endocrinologists, 2017

Received: 06.04.2017. Accepted: 21.06.2017.

Сахарный диабет. 2017;20(4):249-256 doi: 10.14341/DM8762 Diabetes Mellitus. 2017;20(4):249-256

these hormones do not play a crucial role in the development of carbohydrate disturbances in these patients. In contrast, GLP-2 and ghrelin seem to influence and potentially regulate glucose homeostasis in patients with CD and acromegaly.
***Keywords**: acromegaly; Cushing disease; carbohydrate metabolism disturbances; incretins; neuropeptides*

Акромегалия и болезнь Иценко–Кушинга (БИК) – наиболее тяжелые нейроэндокринные заболевания, развивающиеся вследствие избыточной продукции соматотропного и адренокортикотропного гормонов опухолью гипофиза. Тяжесть течения акромегалии и БИК обусловлена в первую очередь развитием множественных осложнений, затрудняющих радикальное лечение заболевания, приводящих к инвалидности пациентов и в ряде случаев даже летальному исходу. В российской популяции среди этой когорты пациентов нарушения углеводного обмена встречаются довольно часто; например, при акромегалии – до 56%, а при эндогенном гиперкортицизме – до 50% [1]. Актуальность изучения углеводного обмена у пациентов с акромегалией и БИК объясняется как частым возникновением нарушений метаболизма глюкозы, так и сложностями в подборе сахароснижающей терапии у данных категорий больных [2]. Эффективность лечения гипергликемии у таких пациентов чаще всего снижена вследствие сложности достижения компенсации основного заболевания, а также ввиду применения специфической терапии, способствующей развитию гипергликемии.

В последние годы пристальное внимание приковано к изучению физиологии инкретиновых гормонов (гормонов желудочно-кишечного тракта, участвующих в регуляции обмена глюкозы) и их секреции в условиях различных нарушений углеводного обмена. Детальное исследование инкретиновой системы у пациентов со «вторичным» сахарным диабетом, в том числе у больных с нейроэндокринными заболеваниями, не проводилось. Определение особенностей секреции инкретиновых гормонов в условиях избытка кортизола и соматотропного гормона/инсулинового фактора роста-1 (СТГ/ИФР-1) может определить место инкретиннаправленной терапии – ингибиторов дипептидилпептидазы 4-го типа (иДПП-4) и агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида 1-го типа (арГПП-1) в лечении нарушений углеводного обмена у пациентов с гиперкортицизмом и акромегалией.

Цель

Целью исследования являлся анализ ритма и уровня секреции инкретинов у пациентов с акромегалией и БИК в зависимости от выявленных нарушений углеводного обмена. В работе, помимо секреции классических инкретиновых гормонов, глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП-1) и глюкозозависимого инсулинотропного полипептида (ГИП), была также изучена секреция глюкагона. Также была исследована секреция грелина как потенциального регулятора углеводного обмена и фактора, влияющего на секрецию СТГ [3, 4].

Методы

Дизайн исследования

Исследование проводилось одномоментно на базе отделения нейроэндокринологии и остеопатий ФГБУ НМИЦ эндокринологии. Набор пациентов производился в период с 11.2014 г. по 11.2015 г.

В исследование были включены 62 пациента: 20 – с БИК, 21 – с акромегалией, 21 – контрольная группа.

Средний возраст пациентов составил 41,8 лет. Всего мужчин – 20 (32,26%), женщин – 42 (67,74%).

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

Критерии соответствия

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

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

Условия проведения

Исследование проводилось на базе ФГБУ Эндокринологический научный центр.

Продолжительность исследования

Период включения в исследование составил 1 год. Обследование было одномоментным, с однократным проведением всех необходимых процедур пациентам врачом-исследователем.

Описание медицинского вмешательства

Всем пациентам был проведен оральный глюкозотолерантный тест (ОГТТ) с 82,5 г моногидрата глюкозы. Забор крови производился на 0, 30 и 120-й минуте. Для исследования гормонов инкретинового ряда кровь брали в пробирки с апротинином. В нулевой точке производился биохимический анализ крови, определение гликированного гемоглобина, гормональный анализ крови (глюкагон, ГИП, ГПП-1, грелин), на 30 и 120-й минутах производилось определение глюкозы и гормональный анализ крови (глюкагон, ГИП, ГПП-1, грелин). Выбор отрезных точек для анализа секреции данных гормонов был основан на результатах исследований, описывав-

ших характер секреции инкретиновых гормонов у лиц без нейроэндокринных заболеваний в ходе ОГТТ. Было обнаружено, что пиковые концентрации ГИП и ГПП-1 приходились на 30-ю минуту после нагрузки глюкозой, а к 120-й минуте их уровень возвращался к исходному [12, 13].

Основной исход исследования

Основными показателями, оценивавшимися в ходе исследования, были уровни гормонов инкретинового ряда: ГИП и ГПП-1. Изучение характера их секреции помогло охарактеризовать особенности углеводного обмена у пациентов с БИК и акромегалией.

Дополнительные исходы исследования

Дополнительно была произведена оценка секреции грелина – нейропептида, вносящего дополнительный вклад в метаболизм глюкозы.

Анализ в подгруппах

В исследование были включены 62 пациента: 20 – с БИК, 21 – с акромегалией, 21 – контрольная группа.

Диагноз БИК был установлен в стационаре с использованием как минимум трех тестов, подтверждающих эндогенный гиперкортицизм (повышение уровня свободного кортизола в моче (референсное значение 413 нмоль/24 ч), кортизола в слюне, собранной в 23:00 (0,5–9,4 нмоль/л) [5], кортизола в крови вечером (46–270 нмоль/л) и отсутствие подавления кортизола ниже 50 нмоль/л в ходе малой пробы с дексаметазоном). АКТГ-зависимый гиперкортицизм устанавливался при уровне АКТГ выше 10 пг/мл, и далее дифференциальная диагностика АКТГ-зависимого гиперкортицизма проводилась согласно Российским клиническим рекомендациям по БИК [6], а именно применялись: большая проба с дексаметазоном (БПД) (снижение уровня кортизола утром на 60% исходного при приеме 8 мг дексаметазона накануне в 23:00), двусторонний селективный забор крови из нижних каменистых синусов на фоне стимуляции кортиколиберином, МРТ головного мозга.

Диагноз акромегалии был установлен при отсутствии подавления СТГ менее 1 нг/мл в ходе ОГТТ и повышении уровня ИРФ-1 выше возрастных значений.

Виды нарушений углеводного обмена устанавливались на основании критериев ВОЗ от 2013 г.

Нарушенная толерантность к глюкозе: глюкоза в плазме натощак <7,0 ммоль/л, через 2 ч после ОГТТ >7,8<11,1 ммоль/л.

Нарушенная гликемия натощак: глюкоза в плазме натощак >6,1<7,0 ммоль/л, через 2 ч после ОГТТ <7,8 ммоль/л.

Сахарный диабет (СД): глюкоза в плазме натощак >7,0 ммоль/л, через 2 ч после ОГТТ >11,1 ммоль/л.

В дальнейшем, в связи с небольшим объемом групп и для упрощения восприятия, мы будем использовать термин «предиабет» для объединения нарушенной толерантности к глюкозе и нарушенной гликемии натощак.

Методы регистрации исходов

Биохимические исследования проводили на биохимическом анализаторе Architect c4000 (Abbott Diagnostics, Abbotpark, IL, USA) стандартными наборами фирмы.

Гликированный гемоглобин (HbA_{1c}) определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии на анализаторе D10 (BioRad).

Гормональные исследования. Суммарный ГПП-1 (диапазон измеряемых значений 0,206–50 нг/мл) и панкреатический глюкагон (диапазон измеряемых значений 0,05–10 нг/мл) определялись методом ИФА (ELISA) наборами BioVendor. Суммарный ГИП определялся методом ИФА наборами компании USCN (диапазон измеряемых значений 0,0617–5 нг/мл), суммарный грелин определялся методом ИФА (диапазон измеряемых значений 0,1–1000 нг/мл) наборами компании RayBiotech.

Этическая экспертиза

Исследование было одобрено этическим комитетом ФГБУ ЭНЦ, протокол №12 от 22.10.2014 г. Пациенты при госпитализации были проинформированы о возможном использовании их данных в научных целях. Все пациенты подписывали информированное согласие и оставались анонимными при последующем анализе данных.

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки: размер выборки предварительно не рассчитывался.

Методы статистического анализа данных: расчет производился с помощью программ Statistica 12 (StatSoftinc.), SPSS 22 (IBM Corp.).

В ходе анализа количественных данных рассчитывали средние значения и стандартные отклонения (M±SD). В случае отличия распределения количественных данных от нормального рассчитывали медиану и квартили (Me [Q_1; Q_3]). Сравнение количественных данных в трех группах проводили с помощью дисперсионного анализа (ANOVA) с последующими попарными сравнениями (post-hoc анализ – тест Шеффе) в случае выявления значимых различий. При отличии распределения данных от нормального, для сравнения количественных данных использовали критерий Крускала-Уоллиса и post-hoc анализ с тестом Данна. Корреляционный анализ проводили с применением критерия корреляции Спирмена.

Таблица 1

Общая характеристика пациентов

	БИК (n=20) M±SD	Акромегалия (n=21) M±SD	Контроль (n=21) M±SD
Возраст, лет	37,50±13,83	43,71±14,02	44,14±14,56
ИМТ, кг/м^2	28,63±5,01	29,03±5,78	26,13±4,43
Время от появления клинических симптомов до постановки диагноза, лет	3±2	3±1	

Таблица 2

Частота встречаемости нарушений углеводного обмена, %

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

В ходе анализа качественных данных рассчитывали абсолютные и относительные (%) значения. Сравнение проводили с использованием критерия Хи-квадрат.

Результаты

Объекты (участники) исследования

Характеристика пациентов по группам представлена в табл. 1.

Основные результаты исследования и обсуждение

При анализе распространенности различных видов нарушений углеводного обмена (табл. 2) было обнаружено, что у пациентов с БИК уже в дебюте заболевания в 40% случаев выявляются ранние нарушения углеводного обмена (предиабет). В группе пациентов с акромегалией распространенность предиабета составила 24%.

Известно, что глюкокортикоиды (ГК) и СТГ обладают контринсулярным действием, однако влияние ГК на углеводный обмен более выражено в связи с плейотропностью их действия; как известно, помимо развития инсулинорезистентности в мышечной и жировой ткани, стимуляции глюконеогенеза, избыток ГК может подавлять активность бета-клеток, снижая таким образом секрецию инсулина [7], что может объяснить более высокий процент нарушений углеводного обмена в группе пациентов с БИК.

Наличие СД в исследуемых группах было выявлено с одинаковой частотой, составившей около 15% (табл. 2).

Секреция глюкагона

В контрольной группе здоровых лиц при проведении ОГТТ отмечалось выраженное подавление секреции глюкагона через 30 минут после нагрузки глюкозой (рис. 1). Это соответствует закономерной реакции подавления секреции глюкагона в ответ на повышение секреции инсулина и подтверждено данными ранее проведенных исследований [12].

При проведении ОГТТ в группе пациентов с БИК было отмечено значимое повышение уровня глюкагона во всех 3 точках по сравнению с контрольной группой, p=0,001.

Известно, что одним из 4 основных механизмов действия ГК на углеводный обмен является стимуляция глюконеогенеза вследствие взаимодействия ГК с рецепторами глюкагона и гиперсекреции последнего [8]. Эти данные нашли подтверждение в нашем исследовании. Необходимо отметить, что повышение концентрации глюкагона не зависело от степени выраженности нарушений углеводного обмена. Возможно, гиперглюкагонемия может быть самостоятельной характеристикой пациентов с БИК.

В группе пациентов с акромегалией секреция глюкагона значимо не отличалась в начальной и конечной точке ОГТТ от таковой в контрольной группе, однако на 30-й минуте проведения теста в отличие от контрольной группы подавления секреции глюкагона не происходило. По данным некоторых исследований доказано, что избыток ИФР-1 не оказывает прямого стимулирующего влияния на синтез глюкагона, но опосредованно способствует процессам гликогенолиза [9, 10], что, однако, не приводит к значимому повышению концентрации глюкагона.

Таким образом, было установлено, что при БИК и акромегалии секреция глюкагона в ответ на ОГТТ не подавляется, как у здоровых лиц, а, напротив, возрастает. Данная особенность может являться одним из патогенетических механизмов развития ранних нарушений углеводного обмена и СД у данных категорий пациентов.

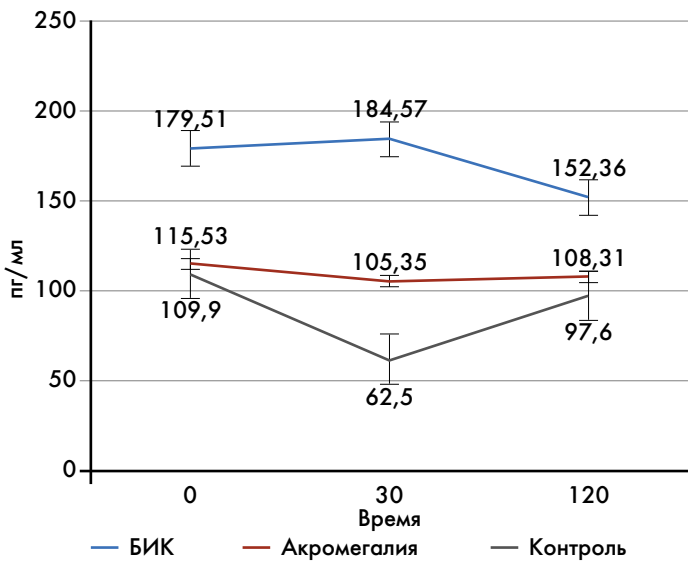

Рис. 1. Секреция глюкагона у пациентов с БИК и акромегалией.

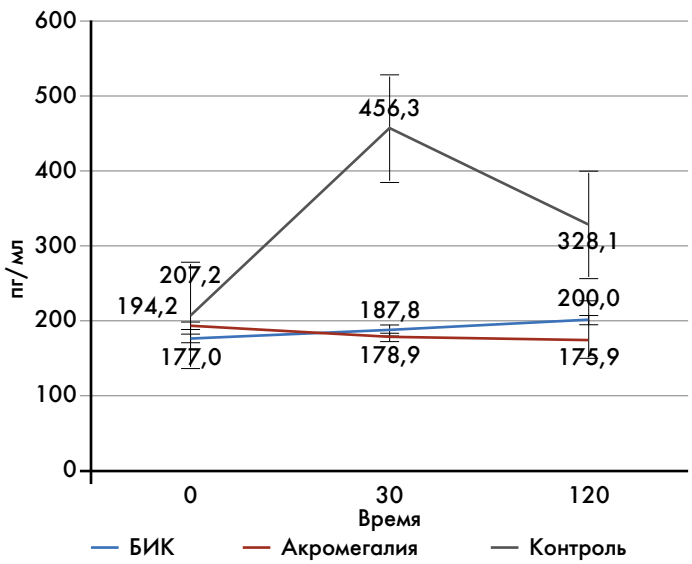

Рис. 2. Секреция ГИП у пациентов с БИК и акромегалией.

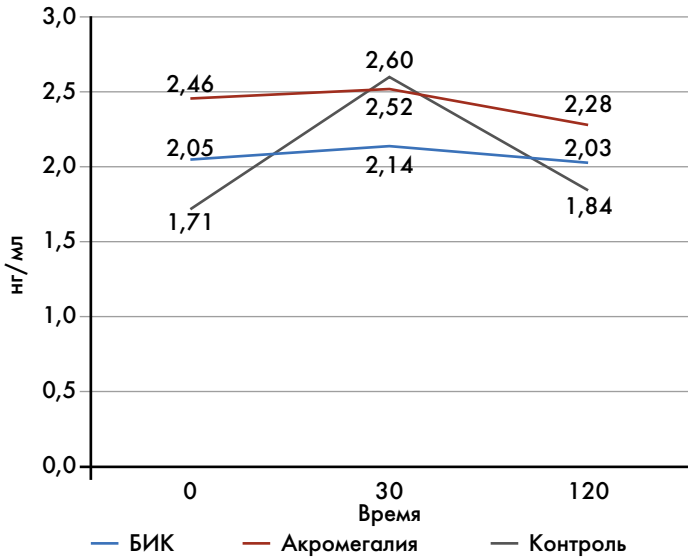

Рис. 3. Секреция ГПП-1 у пациентов в исследуемых группах.

Секреция ГИП

В контрольной группе здоровых лиц наблюдалось значимое повышение секреции ГИП в ходе проведения ОГТТ с пиковым подъемом его секреции на 30-й минуте и последующим понижением к 120-й минуте теста. В группе пациентов с БИК, по данным нашего исследования, отсутствовало пиковое повышение секреции ГИП в ходе ОГТТ. Секреция этого инкретина при обоих заболеваниях была монотонно стабильна на одном уровне (рис. 2).

Количество исследований, посвященных изучению влияния ГК на секрецию гормонов инкретинового ряда в целом и ГИП в частности, невелико. В исследовании Mazzochi G на животных моделях было показано, что в корковом веществе надпочечников присутствует небольшое количество рецепторов ГИП, а сам гормон стимулирует секрецию ГК посредством воздействия на синтез циклического аденозинмонофосфата (цАМФ). При повышении концентрации ГК в плазме происходит подавление выработки ГИП по механизму отрицательной обратной связи [11].

В нашем исследовании в группе пациентов с акромегалией секреция ГИП не имела статистически значимых различий с таковой в контрольной группе в исходной точке (рис. 2). Также отсутствовал пик секреции ГИП на 30-й минуте, характерный для здоровых лиц. Ранее в литературе были описаны случаи гиперсекреции ГИП при акромегалии [13], что было объяснено СТГ-индуцированной гипергликемией.

Секреция ГПП-1

В контрольной группе секреция ГПП-1 в ответ на ОГТТ соответствовала описанным ранее результатам с пиком на 30-й минуте после нагрузки глюкозой и постепенным снижением к концу ОГТТ [12].

У больных с БИК подъема секреции ГПП-1 в ответ на ОГТТ не наблюдалось (рис. 3). В то же время базальная секреция ГПП-1 в группе пациентов с БИК была значимо выше, чем в контрольной группе (p=0,049). Это несколько противоречит результатам исследования

Таблица 3

Секреция глюкагона (пг/мл) в подгруппах пациентов с БИК и акромегалией в ходе ОГТТ

ОГТТ (мин) / Заболевание	БИК, Me [Q_1; Q_3]		Акромегалия, Me [Q_1; Q_3]	
	Норма (n=9)	Предиабет+СД (n=11)	Норма (n=13)	Предиабет+СД (n=8)
0	191,8 [176,5; 210,7]	227,3 [193,2; 256,9]	130,4 [115,3; 146,9]	145,8 [127,6; 154,1]
30	184,5 [153,4; 225,3]	223,7 [175,3; 240,1]	113,6 [89,7; 131,2]	136,3 [119,7; 167]
120	154,7 [147,8; 168,3]	187 [170,3; 264,2]	116,7 [93,4; 128,5]	117,1 [76,5; 124,3]

Таблица 4

Секреция ГИП (пг/мл) в подгруппах пациентов с БИК и акромегалией в ходе ОГТТ

ОГТТ (мин) / Заболевание	БИК, Me [Q_1; Q_3]		Акромегалия, Me [Q_1; Q_3]	
	Норма (n=9)	Предиабет+СД (n=11)	Норма (n=13)	Предиабет+СД (n=8)
0	153,4 [138,2; 169,6]	154,5 [125,7; 203,4]	130,4 [115,3; 146,9]	196,4 [157,3; 264,7]
30	139,8 [127,4; 186,5]	152,5 [143,2; 179,8]	187,8 [175,4; 210,6]	142,5 [134,1; 168,3]
120	129 [101,3; 176,5]	150,4 [137,1; 169,4]	178,2 [137,1; 209]	147,2 [125,2; 173,6]

Таблица 5

Секреция ГПП-1 (нг/мл) в подгруппах пациентов с БИК и акромегалией в ходе ОГТТ

ОГТТ (мин) / Заболевание	БИК, Me [Q_1; Q_3]		Акромегалия, Me [Q_1; Q_3]	
	Норма (n=9)	Предиабет+СД (n=11)	Норма (n=13)	Предиабет+СД (n=8)
0	2,16 [1,8; 2,9]	2,52 [2,3; 2,9]	1,82 [1,72; 1.94]	1,81 [1,6; 2,2]
30	2,19 [1,7;2,27]	2,58 [2,27; 3,08]	1,8 [1,67; 2,01]	1,5 [1,37; 1,68]
120	2,04 [1,94; 2,2]	2,21 [1,91; 2,5]	1,8 [1,53; 1,95]	1,55 [1,34; 1,81]

van DH Raalte [14], где было доказано негативное влияние UR на секрецию ГПП-1. Возможно, данные различия обусловлены отсутствием длительного воздействия ГК на инкретиновую систему в связи с тем, что пациенты с БИК обследовались в дебюте заболевания.

У больных с акромегалией, так же как и у пациентов с БИК, не отмечалось пикового повышения секреции ГПП-1 на 30-й минуте в ответ на ОГТТ в отличие от здоровых лиц. Однако базальный уровень секреции ГПП-1 был несколько выше, чем в контрольной группе.

Исследований, направленных на изучение связи между гиперсекрецией СТГ и концентрацией ГПП-1, на настоящий момент не проводилось.

Таким образом, в нашем исследовании для ГИП и ГПП-1 не отмечалось пика секреции на 30-й минуте, не было характерной выраженной реакции на гипергликемию в обеих исследуемых группах, в отличие от контрольной группы.

Секреция глюкагона и инкретинов в зависимости от состояния углеводного обмена

При сравнении особенностей секреции глюкагона и инкретинов в подгруппах, разделенных по наличию/отсутствию нарушений углеводного обмена у пациентов с БИК и акромегалией (табл. 3–5), статистически значимых различий в их секреции выявлено не было (p>0,05).

Дополнительные результаты исследования и обсуждение

Секреция грелина

Грелин – полипептид, большая часть которого синтезируется в желудке, однако некоторое количество грелина синтезируется также в рамках гипоталамо-гипофизарной оси, и данный гормон является лигандом для рецептора-секретагога СТГ [5].

При изучении секреции грелина у пациентов с предиабетом и диабетом без нейроэндокринных заболеваний было отмечено, что концентрация грелина у данной категории пациентов значительно снижена и ассоциирована с повышенной концентрацией инсулина и выраженной инсулинорезистентностью [15].

В нашем исследовании в контрольной группе в ходе нагрузки глюкозой происходило значимое подавление секреции грелина, максимально выраженное на 30-й минуте теста (рис. 4).

У пациентов с БИК отмечалось значимое повышение секреции грелина во всех отрезных точках по сравнению с контрольной группой (p=0,013) (см. рис. 4). Известно, что у пациентов с БИК экспрессия некоторого количества рецепторов-секретагогов СТГ производится тканями аденомы, что приводит к парадоксальному увеличению концентрации грелина; детально данный механизм на настоящий момент времени не изучен, однако для всех пациентов с БИК характерна гиперсекреция грелина [5].

У пациентов с акромегалией существенной динамики секреции грелина в ходе ОГТТ не наблюдалось

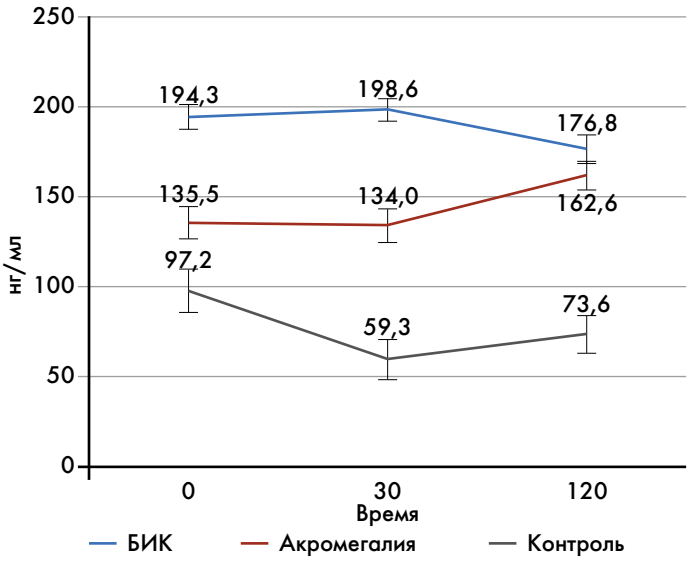

Рис. 4. Секреция грелина в исследуемых группах.

(см. рис. 4). Однако отмечалась стабильно высокая его секреция, как базальная, так и стимулированная. Возможно, при воздействии повышенных концентраций СТГ нарушается механизм обратной связи, что приводит к персистирующему повышению концентрации грелина. В ряде исследований была описана регуляция грелином секреции СТГ из аденогипофиза [16]. В основе этого механизма лежит активация грелином, частично выделяющимся также клетками аденогипофиза, рецептора-секретагога СТГ подтипа 1a [17, 18].

Нежелательные явления

Нежелательных явлений в ходе проведения исследования не возникло.

Заключение

Частота встречаемости ранних нарушений углеводного обмена была выше в группе пациентов с БИК по сравнению с группой пациентов с акромегалией. Данное преобладание можно объяснить более выраженным воздействием ГК на углеводный обмен, чем у СТГ и ИФР-1. При БИК и акромегалии отсутствует подавление глюкагона в ответ на ОГТТ, как это должно быть в норме (напротив, возрастает при БИК). Возможно, данная особенность секреции глюкагона является одним из механизмов развития нарушений углеводного обмена при данных заболеваниях. Секреция инкретинов (ГИП и ГПП-1) у пациентов с БИК и акромегалией, как имеющих, так и не имеющих нарушения углеводного обмена, не различается между собой. Следовательно, классические инкретиновые гормоны не играют важной роли в развитии нарушений углеводного обмена при БИК и акромегалии. Таким образом, применение инкретиномиметиков в коррекции гипергликемий у данной категории пациентов не является патогенетически обоснованным, и в медикаментозной терапии предпочтение следует отдавать инсулин-сенситайзерам. Как гиперкортицизм, так и гиперсекреция гормона роста характери-

зуется повышенной концентрацией грелина. Возможно, этот нейропептид участвует в развитии нарушений углеводного обмена при БИК и акромегалии. Дальнейшее исследование особенностей секреции грелина, уточнение его взаимодействия с рецепторами СТГ 1а представляет интерес для оценки его влияния на углеводный обмен у пациентов с нейроэндокринными заболеваниями.

Изучение особенностей функционирования инкретиновой системы у пациентов с БИК и акромегалией, взаимодействия кортизола, СТГ/ИФР-1 с основными инкретиновыми гормонами, а также уточнение роли грелина в развитии нарушений является актуальным. Это позволит более подробно описать механизм патогенеза нарушений углеводного обмена и улучшить имеющиеся на настоящий момент алгоритмы коррекции гипергликемии у данных категорий пациентов. Требуются дальнейшие исследования для подтверждения данных, полученных в ходе нашего исследования.

Дополнительная информация

Источник финансирования

Исследование выполнено при поддержке гранта Российского научного фонда (РНФ) 14-35-00026 (исследование глюкагона, грелина, ГИП, ГПП-1) и гранта МД-3204.2017.7 (исследование гормонального профиля для диагностики БИК и акромегалии).

Конфликт интересов

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

Участие авторов

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

Список литературы | References

1. Древаль А.В., Триголосова И.В., Виноградова А.В., Иловайская И.А. Распространенность сахарного диабета среди больных акромегалией // Проблемы эндокринологии. – 2012. – Т. 58. – №3. – С. 9-11. [Dreval' AV, Trigolosova IV, Vinogradova AV, Ilovaiskaia IA. The prevalence of diabetes mellitus among the patients with acromegaly. *Problems of Endocrinology*. 2012;58(3):9-11. (in Russ.)] doi: 10.14341/probl20125839-11
2. Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., Драгунова Н.В., и др. Метаболические осложнения эндогенного гиперкортицизма. Выбор пациентов для скрининга // Ожирение и метаболизм. – 2013. – Т. 10. – №1. – С. 26-31. [Belaya ZE, Rozhinskaya LY, Dragunova NV, et al. Metabolic complications of endogenous Cushing: patient selection for screening. *Obesity and metabolism*. 2013;10(1):26-31. (in Russ.)] doi: 10.14341/2071-8713-5068
3. Белая Ж.Е., Ильин А.В., Мельниченко Г.А., и др. Автоматизированный электрохемилюминесцентный метод определения кортизола в слюне для диагностики эндогенного гиперкортицизма среди пациентов с ожирением // Ожирение и метаболизм. – 2011. – Т. 8. – №2. – С. 56-63. [Belaya ZE, Il'in AV, Mel'nichenko GA, et al. Avtomatizirovannyy elektrokhemilyuminestsentnyy metod opredeleniya kortizola v slyune dlya diagnostiki endogennogo giperkortitsizma sredi patsientov s ozhireniem. *Obesity and metabolism*. 2011;8(2):56-63]. doi: 10.14341/2071-8713-4954
4. Kershaw EE, Flier JS: Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(6):2548–2556. doi: 10.1210/jc.2004-0395
5. Giordano R1, Picu A, Broglio F, et al. Ghrelin, hypothalamus-pituitary-adrenal (HPA) axis and Cushing's syndrome. *Pituitary*. 2004;7(4):243-248. doi: 10.1007/s11102-005-1173-6
6. Мельниченко Г.А., Дедов И.И., Белая Ж.Е., и др. Болезнь Иценко-Кушинга: клиника, диагностика, дифференциальная диагностика, методы лечения // Проблемы эндокринологии. – 2015. – Т. 61. – №2. – С. 55-77. [Melnichenko GA, Dedov II, Belaya ZE, Rozhinskaya LY, et al. Cushing's disease: the clinical features, diagnostics, differential diagnostics, and methods of treatment. *Problems of Endocrinology*. 2015;61(2):55-77. (in Russ.)] doi: 10.14341/probl201561255-77
7. Мачехина Л.В., Белая Ж.Е., Мельниченко Г.А., Шестакова М.В. Углеводный обмен у пациентов с акромегалией и болезнью Иценко-Кушинга // Терапевтический Архив. – 2015. – Т. 87. – №10. – С. 98-104. [Machekhina LV, Belaya ZhE, Mel'nichenko GA, Shestakova MV. Carbohydrate metabolism in patients with acromegaly and Cushing disease *Terapevticheskii Arkhiv*. 2015;87(10):98-104. (in Russ.)] doi: 10.17116/terarkh2015871098-104
8. Dirlewanger M, Schneiter PH, Paquot N, et al: Effects of glucocorticoids on hepatic sensitivity to insulin and glucagon in man. *Clin Nutr*. 2000;19(1):29–34. doi: 10.1054/clnu.1999.0064
9. Cho Y, Arige M, Rho J, et al. The novel roles of liver for compensation of insulin resistance in human growth hormone transgenic rats. *Endocrinology*. 2006:147(11):5373-5384. doi: 10.1210/en.2006-0518
10. Yakar S, Setser J, Zhao H, et al. Inhibition of growth hormone action improves insulin resistance in liver of OGF-1-deficient mice. *J Clin Invest*. 2004;113(1):96-105. doi: 10.1172/JCI17763
11. Mazzocchi G, Rebuffat P, Meneghelli V, et al. Gastric inhibitory polypeptide stimulates glucocorticoid secretion in rats, acting through specific receptors coupled with the adenylate cyclase-dependent signaling pathway. *Peptides*. 1999;20(5):589-594.
12. Шестакова Е.А., Ильин А.В., Шестакова М.В., Дедов И.И. Секреция гормонов инкретинового ряда у лиц с факторами риска развития сахарного диабета 2-го типа // Терапевтический архив. – 2014. – Т. 86. – №10. – С. 10-14. [Shestakova EA, Il'in AV, Shestakova MV, Dedov II. Sekretsiya gormonov inkretinovogo ryada u lits s faktorami riska razvitiya sakharnogo diabeta 2-go tipa. *Terapevticheskii arkhiv*. 2014;86(10):10-14]
13. Biller BM, Colao A, Petersenn S, et al. Cushing's disease and acromegaly: debating the role of medical therapy for secretory pituitary adenomas. *BMC Endocr Disord*. 2010;10:10. doi: 10.1186/1472-6823-10-10
14. van Raalte DH, van Genugten RE, Linssen MM, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist treatment prevents glucocorticoid-induced glucose intolerance and islet-cell dysfunction in humans. *Diabetes Care*. 2011;34(2):412-417. doi: 10.2337/dc10-1677
15. Yada T, Dezaki K, Sone H. Ghelin regulates insulin release and glycemia: physiological role and therapeutic potential. *Curr Diabetes Rev*. 2008;4(1):18-23.
16. Carr RD, Larsen MO, Jelic K., et al. Secretion and dipeptidylpeptidase-4-mediated metabolism of incretin hormones after a mixed meal or glucose ingestion in obese compared to lean, non diabetic men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(2):872–878. doi: 10.1210/jc.2009-2054
17. Okada Y, Sugita Y, Ohshima K. Signaling of ghrelin and its functional receptor, the growth hormone secretagogue receptor, promote tumor growth in glioblastomas. *Neuropathology*. 2016;36(6):535-543. doi: 10.1111/neup.12315.
18. Muccioli G, Baragli A, Granata R, et al. Heterogeneity of ghrelin/growth hormone secretagogue receptors. Toward the understanding of the molecular identity of novel ghrelin/GHS receptors. *Neuroendocrinology*. 2007;86(3):147-164. doi: 10.1159/000105141

Информация об авторах [Authors Info]

Мачехина Любовь Викторовна, аспирант [**Lubov V. Machekhina**, MD, PhD, student]; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm.Ulyanov street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: http://orcid.org/0000-0002-2028-3939; eLibrary SPIN: 6453-5835; e-mail: mlv66@list.ru Шестакова Екатерина Алексеевна, к.м.н., в.н.с. [Ekaterina A. Shestakova, MD, PhD, leading research associate]; ORCID: http://orcid.org/0000-0001-6612-6851; eLibrary SPIN: 4821-5271; e-mail: katiashestakova@mail.ru. Белая Жанна Евгеньевна, д.м.н. [Zhanna E. Belaya, MD, PhD]; ORCID: http://orcid.org/0000-0002-6674-6441; eLibrary SPIN: 3585-7481; e-mail: jannabelaya@gmail.com. Астафьева Людмила Игоревна, д.м.н. [Lyudmila I. Astafieva, MD, PhD]; ORCID: http://orcid.org/0000-0002-5674-5831; eLibrary SPIN: 5342-6754; e-mail: last@nsi.ru. Никанкина Лариса Вячеславовна, к.м.н., в.н.с. [Larisa V. Nikankina, MD, PhD, leading research associate]; ORCID: http://orcid.org/0000-0001-3485-6983; eLibrary SPIN: 4679-9356; e-mail: lnikankina@mail.ru. Шестакова Марина Владимировна, д.м.н., профессор, академик РАН [Marina V. Shestakova, MD, PhD, Professor]; ORCID: http://orcid.org/0000-0002-5057-127X; eLibrary SPIN: 3482-7651 e-mail: nephro@endocrincentr.ru

Цитировать:

Мачехина Л.В., Шестакова Е.А., Белая Ж.Е., Астафьева Л.И., Никанкина Л.В., Шестакова М.В. Особенности углеводного обмена и секреции гормонов инкретинового ряда у пациентов с болезнью Иценко-Кушинга и акромегалией // Сахарный диабет. — 2017. — Т. 20. — №4. — С. 249-256. doi: 10.14341/DM8762

To cite this article:

Machekhina LV, Shestakova EA, Belaya ZE, Astafieva LI, Nikankina LV, Shestakova MV. Features of carbohydrate metabolism and incretin secretion in patients with Cushing disease and acromegaly. *Diabetes mellitus*. 2017;20(4):249-256. doi: 10.14341/DM8762