Распространенность ранних нарушений углеводного обмена среди больных акромегалией

Проф. А.В. ДРЕВАЛЬ, к.м.н. И.В. ТРИГОЛОСОВА*, А.В. ВИНОГРАДОВА, проф. Т.С. ТИШЕНИНА, д.м.н. И.В. МИСНИКОВА, к.м.н. В.А. ГУБКИНА, к.м.н. Ю.А. КОВАЛЕВА, к.м.н. И.А. БАРСУКОВ

The prevalence of early disorders of carbohydrate metabolism among the patients presenting with acromegaly

A.V. DREVAL, I.V. TRIGOLOSOVA, A.V. VINOGRADOVA, T.S. TISHENINA, I.V. MISNIKOVA, V.A. GUBKINA, YU.A. KOVALEVA, I.A. BARSUKOV

ГБУ здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»

Распространенность ранних нарушений углеводного обмена (РНУО) оценивали среди 97 больных акромегалией в возрасте 56 лет (средний возраст 47,5—64,5 года), длительность акромегалии 13 лет (в среднем 7,5—20,25 года). У 24 больных сахарный диабет (СД) был выявлен до диагностики акромегалии. У 73 больных был проведен ОГТТ с целью диагностики СД и РНУО. Обшая распространенность РНУО составила 25,8%, что превышает распространенность РНУО в популяции Московской области (17,7%) и в мире (6,4%). У женщин распространенность РНУО выше, чем у мужчин (35,6 и 28,5% соответственно). Наибольшая частота РНУО наблюдается в возрастной группе 20—35 лет (44%); затем она снижается в возрастной группе 36—45 лет до 32,5% и примерно на этом уровне сохраняется в более старших возрастных группах. В контролируемой фазе акромегалии распространенность РНУО составила 26,1%, в неконтролируемой — 38,0% (p<0,05). Таким образом, распространенность РНУО среди больных акромегалией значительно превышает таковую в популяции МО и в мире и зависит от пола, возраста, длительности и активности акромегалии.

Ключевые слова: акромегалия, ранние нарушения углеводного обмена, ИРФ-1.

The prevalence of early disorders of carbohydrate metabolism (PEDCM) was estimated among 97 patients presenting with acromegaly at the age from 47.5 to 64.5 (mean 56.0) years; the duration of acromegaly varied from 7.5 to 20.25 (mean 13.0) years. In 24 patients, diabetes mellitus (DM) was diagnosed before acromegaly. OGTT was used to diagnose DM and PEDCM in 73 patients. The prevalence of REDCM was estimated at 25.8% which is higher than their prevalence among the general population of the Moscow region (MR) and worldwide (17.7% and 6.4% respectively). REDCM in women occurred more frequently than in men (35.6% versus 28.5%). REDCM were especially common in the age group of 20-35 years (44%). Their prevalence decreased to 32.5% among the subjects aged 36-45 years and remained at this level in elder age groups. The frequency of REDCM amounted to 26.1% in the controlled phase of acromegly and to 38.0% in the uncontrolled phase (p < 0.05). It is concluded that the prevalence of early disorders of carbohydrate metabolism among the patients presenting with acromegaly is higher than in the general population of the Moscow region and throughout the world; it depends on the age and sex of the patients as well as on the duration and activity of the disease.

Key words: acromegaly, early disorders of carbohydrate metabolism, IGF-1.

Распространенность ранних нарушений углеводного обмена (РНУО) при акромегалии составляет от 16 до 46% [1—3]. По данным эпидемиологических исследований, распространенность РНУО и вторичного сахарного диабета (СД) зависит от уровня СТГ, возраста, пола [2] и длительности течения акромегалии [4]. Данные о распространенности изолированных форм РНУО [нарушенной гликемии натощак (НГН), нарушенной толерантности к глюкозе (НТГ)] и комбинации НГН+НТГ в современной литературе отсутствуют.

Материал и методы

Материалом исследования послужили данные обследования 97 больных акромегалией, проживающих в Московской области (МО) **(табл. 1)**. Больным без сахарного диабета (СД) проводился пероральный глюкозотолерантный тест (ПГТТ), в котором определялся уровень соматотропного гормона (СТГ) натощак и через каждые 30 мин в течение 2 ч после введения 75 г глюкозы. Для диагностики СД оценивали уровень глюкозы натощак и через 120 мин после глюкозной нагрузки. У больных СД уровень СТГ определяли натощак и через каждые 30 мин в течение 2 ч.

Активность акромегалии оценивали на основании критериев международного консенсуса 2009 г. [5]. Критериями активности акромегалии у больных без СД, не получающих лечение аналогами соматостатина (АСС), были увеличение уровня ИРФ-1 выше поло-возрастной нормы, а также отсутствие снижения уровня СТГ в ходе ПГТТ ниже 2,7 мЕд/л. Если больной акромегалией без СД получал лечение АСС (октреотид пролонгированного действия в биодеградирующих микросферах), то критерием активности заболевания являлось увеличение уровня

© Коллектив авторов, 2012

*e-mail: trigolosova_ira@mail.ru

Таблица 1. **Характеристика обследованных больных акромегалией**

Показатель	Значения
Количество больных, М/Ж	16/81
Возраст, годы	56 (47,5—64,5)
Длительность течения акромегалии, годы	13,0 (7,5—20,25)
Фаза акромегалии:	
активная/неполная ремиссия/ полная ремиссия, человек	45/24/28
контролируемая/неконтролируемая	52/45

Таблица 2. **Сравнительная характеристика трех обследованных групп (больные акромегалией, случайная выборка взрослого населения МО и группа риска СД2 среди взрослого населения МО)**

Показатель	Общее количество, чел.	Количество мужчин/ женщин	Возраст, годы	ИМТ, кг/м^2
Больные акромегалией (1)	73	14/59	54,0 (47,0—60,8)	30,2 (27,0—34,0)
Случайная выборка взрослого населения МО (2)	1960	581/1379	56 (46—66)	29,1 (26,5—33,0)
Группа риска развития СД2 среди взрослого населения МО (3)	626	88/538	57 (51—63)	32,0 (28,0—36,0)

ИРФ-1 выше поло-возрастной нормы, а также увеличение среднего уровня СТГ выше 6,8 мЕд/л в пробах крови, забираемых каждые 30 мин в течение 2 ч. Критериями активности акромегалии у больных акромегалией с СД являлось увеличение уровня ИРФ-1 выше поло-возрастной нормы, а также увеличение среднего уровня СТГ выше 6,8 мЕд/л.

Акромегалия считалась контролируемой (фаза ремиссии) при наличии нормальных значений СТГ и ИРФ-1 и неконтролируемой (активной) — при повышении уровня хотя бы одного из этих показателей [5]. Длительность акромегалии определялась с момента появления первых жалоб на изменение внешности.

У 24 больных СД был выявлен до диагностики акромегалии. Остальным 73 больным проводилось исследование уровня гликемии натощак или в ходе ПГТТ. Диагноз СД устанавливали при уровне глюкозы плазмы натощак (ГПН) более 7 ммоль/л не менее чем в двух повторных исследованиях. Если ГПН была в пределах 6,1—7,0 ммоль/л, то обследуемому назначался ПГТТ для диагностики НТГ, НГН и СД. Критерии РНУО (НТГ и НГН) и СД соответствовали рекомендациям ВОЗ [6].

Уровни СТГ определяли методом планшетного двухслойного иммунорадиометрического анализа (сэндвич-ИФА) с помощью тест-системы производства фирмы «Immunotech A Beckman coulter company» (Франция). Содержание ИРФ-1 определяли радиоиммунометрическим методом (по типу «сэндвич») с помощью тест-системы той же фирмы. Глюкоза плазмы исследовалась на биохимическом анализаторе Hitachi 912 («Hoffmann-La Roche Ltd/Roche Diagnostics GmbH», Швейцария—Германия). Распространенность впервые выявленного СД сравнивали с данными скрининга, проведенного среди взрослого населения двух муниципальных образований МО (Луховицкий район и г. Жуковский) в 2006 г., а также данные скрининга, проведенного среди взрослого населения группы риска НУО в Каширском, Можайском и Коломенском районах МО. При оценке риска СД2 учитывались следующие факторы: возраст, ожирение, ежедневная физическая активность, правильность питания (употребление в пищу свежих овощей, фруктов, ягод), артериальную гипертензию, повышение уровня гликемии ранее, отягощенную наследственность по СД1 и СД2. Сравниваемые группы были стратифицированы по возрасту и индексу массы тела (ИМТ). Характеристика сравниваемых групп представлена в **табл. 2.**

Статистическая обработка результатов осуществлялась с помощью программ SPSS версия 13.4 для Windows. Результаты представлены в виде целых чисел и процентов. Для сравнения непарных показателей использовался критерий χ^2, тест Манна—Уитни. Различия считали статистически значимыми при $p<0,05$.

Результаты и обсуждение

Распространенность вторичного СД и РНУО среди всех обследованных больных акромегалией составила 52,6 и 25,8%, что значительно превышает распространенность СД2 (8,3%) и РНУО (6,4%) в мире [7], и МО (2,3% [9] и 17,7% [8] соответственно). Сравнительно низкая распространенность РНУО, по данным IDF, в отличие от данных МО, по всей вероятности, связана с отсутствием в мировой выборке учета лиц с изолированным нарушением толерантности к глюкозе.

Из 97 обследованных больных акромегалией у 24 (24,7%) СД был выявлен до диагностики акромегалии, а 73 был проведен ПГТТ с целью исключения РНУО или бессимптомно протекающего диабета. Среди 73 больных РНУО были выявлены у 25 (34,2%), что превышает распространенность РНУО среди случайной выборки взрослого населения в 1,7 раза

(p<0,001) [8], в группе риска развития СД2 — в 1,2 раза (p<0,01) [8] и в мире — в 5,3 раза [7] **(рис. 1)**. Бессимптомный диабет был выявлен у 27 (36,9%) из 73 больных акромегалией, что в 4 раза превышает распространенность бессимптомного СД2 среди случайной выборки взрослого населения МО (9,2%) и в 1,5 раза — в группе риска СД2 в популяции (22,0%).

Среди больных акромегалией распространенность СД была несколько выше, чем распространенность РНУО; в случайной выборке РНУО наблюдались в 2,3 раза чаще, чем впервые выявленный СД2 (p<0,05), в группе риска распространенность РНУО также была несколько выше **(рис. 2)**. Увеличение соотношения СД/РНУО в группе риска и при акромегалии можно объяснить следующим образом: наличие факторов риска в общей популяции (ожирение, артериальная гипертензия и др.) и у больных акромегалией (гиперпродукция СТГ и ИРФ-1), по всей вероятности, ведет к более частой трансформации РНУО в СД.

При акромегалии распространенность РНУО у женщин оказалась выше, чем у мужчин (35,6 и 28,5% соответственно). В группе риска распространенность РНУО у женщин выше, чем у мужчин (30,8 и 20,6% соответственно) **(рис. 3)**. Результаты свидетельствуют о том, что любые факторы риска (гиперпродукция СТГ в случае акромегалии или традиционные для СД) ведут к развитию предиабета у женщин чаще, чем у мужчин.

Распространенность изолированных НГН и НТГ в случайной выборке и в группе риска развития СД2 были сопоставимы и выше, чем распространенность НГН+НТГ (p<0,05) **(рис. 4)**. При акроме-

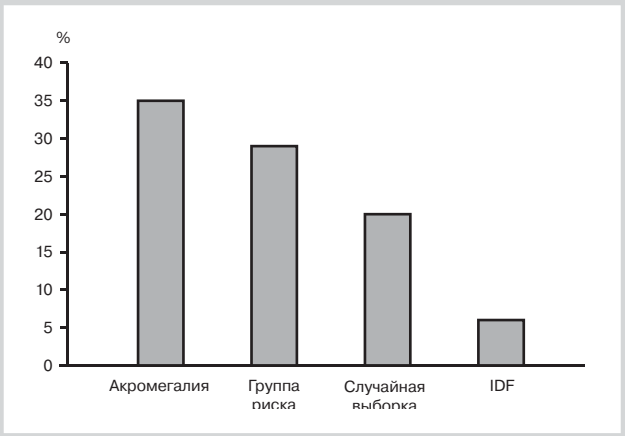


Рис. 1. **Распространенность РНУО при скрининге среди больных акромегалией, в случайной выборке МО, в группах риска и в мире (по данным IDF, 2011 г.).**

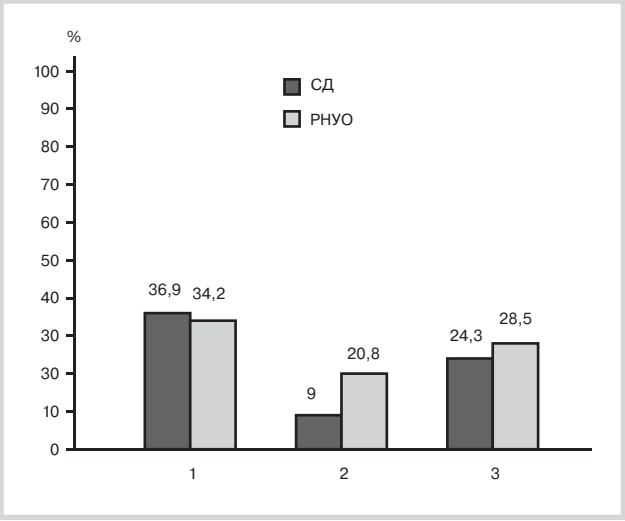


Рис. 2. **Распространенность СД и РНУО при скрининге среди больных акромегалией (1), в случайной выборке МО (2), в группах риска (3).**

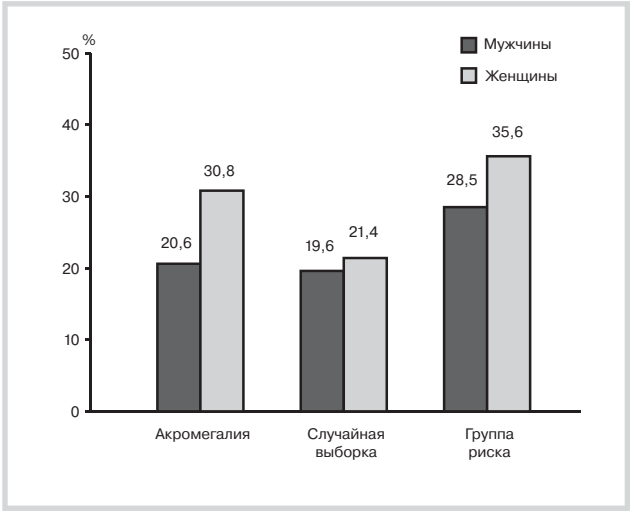


Рис. 3. **Распространенность РНУО в зависимости от пола в трех скрининговых группах (больные акромегалией, случайная выборка взрослого населения МО и группа риска развития СД2 среди взрослого населения МО).**

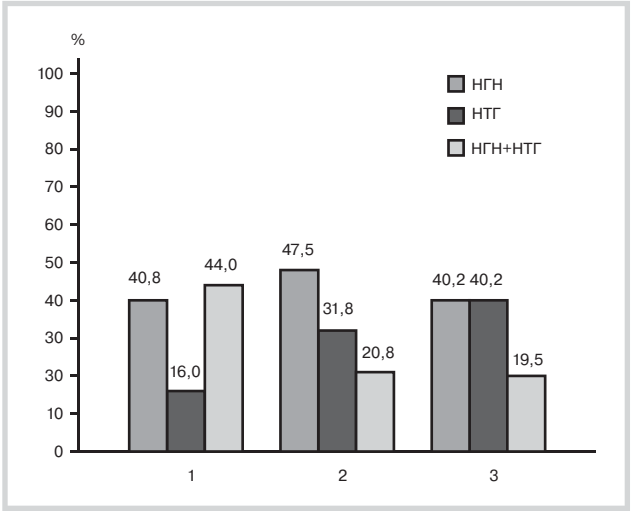


Рис. 4. **Структура РНУО у больных акромегалией (1), среди случайной выборки взрослого населения Московской области (2) и в группе риска развития СД2 среди взрослого населения Московской области (3).**

галии распространенность НГН+НТГ была наибольшей, хотя и сопоставимой с распространенностью изолированной НГН. Данная закономерность может свидетельствовать о более быстрой трансформации НТГ в НГН+НТГ при акромегалии.

При акромегалии наибольшая частота РНУО наблюдалась в возрасте 20—35 лет (44%). Затем она снижается в возрастной группе 36—45 лет до 32,5% и примерно на этом уровне сохраняется в более старших возрастных группах. Это заметно отличается от возрастной динамики РНУО в популяции и в группах риска **(рис. 5)**.

При длительности акромегалии менее 8 лет РНУО были выявлены у 39,3% больных, при длительности 9—15 лет распространенность РНУО снизилась до 21,1%, а при длительности более 15 лет она снова увеличилась до 38,5%. В то же время заболеваемость СД возрастает от 28,6 до 46,2% в соответствующих возрастных интервалах, что согласуется с данными международных исследований [4].

Распространенность РНУО и впервые выявленного СД в зависимости от активности акромегалии распределилась следующим образом: в группе больных с неконтролируемой акромегалией (в активной фазе) — 70,0%, в группе больных с контролируемой акромегалией (в фазе ремиссии) — 73,9% (p>0,05). Распределение РНУО/СД в данных группах не было сопоставимо: распространенность впервые выявленного СД была выше в группе с контролируемой акромегалией, чем в неконтролируемой: 47,8 и 32% соответственно (p<0,05). Возраст больных и длительность течения акромегалии, а также лечение АСС в этих подгруппах были сопоставимы.

Процент всех видов нарушения углеводного обмена (РНУО+СД) при активной акромегалии совпадал с процентом при неактивной и составил около 70. Вместе с тем, доля больных диабетом среди всех нарушений углеводного обмена была выше в группе больных акромегалией с неактивной ее фазой **(рис. 6)**. Это можно объяснить тем, что при устранении гиперсекреции СТГ/ИРФ-1 под влиянием лечения одновременно устраняется их положительное/протективное влияние на β-клетки (снижение апоптоза, улучшение функции и др.) [10—13]. В результате нарушение углеводного обмена прогрессирует, доля больных с явным диабетом возрастает. Отсутствие одновременого увеличения доли больных и с РНУО объясняется, возможно, тем, что устранение протективного для СД фактора (СТГ/ИРФ-1) ускоряет трансформацию уже имеющихся нарушений углеводного обмена в явный диабет, но не нормального углеводного обмена в нарушенный.

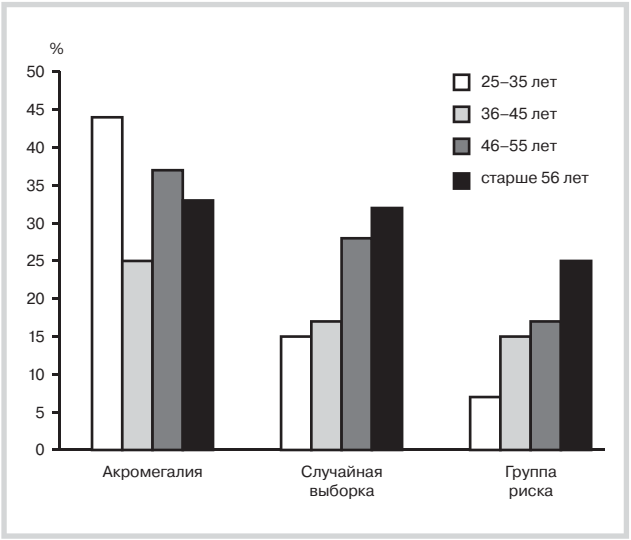


Рис. 5. **Распространенность РНУО в зависимости от возраста в трех скрининговых группах (больные акромегалией, случайная выборка взрослого населения МО и группа риска развития СД2 среди взрослого населения МО).**

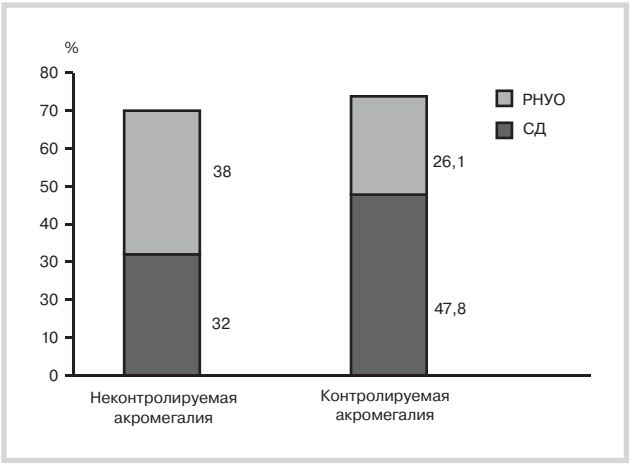


Рис. 6. **Распространенность впервые выявленного вторичного СД и РНУО в зависимости от активности акромегалии [больные с неконтролируемой (активной) акромегалией, больные с контролируемой (неактивной) акромегалией].**

Выводы

1. Распространенность РНУО и вторичного СД среди больных акромегалией составила 52,6 и 25,8% соответственно, что значительно превышает распространенность СД2 (2,3%) и РНУО (17,7%) в популяции МО.

2. В структуре РНУО изолированное нарушение гликемии натощак (НГН) и комбинация нарушения гликемии натощак и нарушения толерантности к глюкозе (НГН+НТГ) наблюдались чаще (40,0 и 44,0% соответственно), чем изолированное нарушение толерантности к глюкозе (НТГ) (16,0%).

3. При акромегалии РНУО, как и явный СД, у женщин развиваются чаще, чем у мужчин.

4. Распространенность РНУО при акромегалии снижается с возрастом, а распространенность СД нарастает.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования —А.В. Древаль, И.В. Триголосова, И.В. Мисникова

Сбор и обработка материала — А.В. Виноградова, И.А. Барсуков, В.А. Губкина, Ю.А. Ковалева

Статистическая обработка данных — А.В. Виноградова, И.В. Триголосова

Написание текста — И.В. Триголосова

Редактирование — А.В. Древаль

Конфликт интересов и финансовая заинтересованность авторов отсутствуют.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Biering H., Knappe G., Gerl H., Lochs H.* Prevalence of diabetes in acromegaly and Cushing syndrome. Acta Med Austr 2000; 27: 27—31.
2. *Kreze A., Kreze-Spirova E., Mikulecky M.* Risk factors for glucose intolerance in active acromegaly. Braz J Med Biol Res 2001; 34: 1429—1433.
3. *Kasayama S., Otsuki M., Takagi M., Saito H.* Impaired β-cell function in the presence of reduced insulin sensitivity determines glucose tolerance status in acromegalic patients. Clin Endocrinol (Oxford) 2000; 52: 549—555.
4. *Nabarro J.D.N.* Acromegaly. Clin Endocrinol (Oxford) 1987; 26: 481—512.
5. *Melmed S., Colao A., Barkan A., Molitch M., Grossman A. B., Kleinberg D., Clemmons D., Chanson P., Laws E., Schlechte J., Vance M. L., Ho K., Giustina A.* Guidelines for Acromegaly Management: An Update. J Clin Endocrinol Metab 2009; 94: 5: 1509—1517.
6. Definition, diagnosis and classification of Diabetes Mellitus and its complications. WHO (Geneva) 1999.
7. IDF Diabetes Atlas, Fifth Edition. International Diabetes Federation 2011; 7.
8. *Барсуков И.А.* Ранние нарушения углеводного обмена: диагностика, скрининг, лечение: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М 2009.
9. *Ковалева Ю.А.* Основные эпидемиологические параметры и анализ медикаментозной терапии сахарного диабета 2-го типа: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М 2010.
10. *Karam J.H., Grodsky G.M., Forsham P.H.* The relationship of obesity and grouth hormone to serum insulin levels. Ann New York Acad Sci 1965; 131: 374—387.
11. *Moller N., Jorgensen J.O.L.* Effects of growth hormone on glucose, lipid, and protein metabolism in human subjects. Endocr Rev 2009; 30: 2: 152—177.
12. *Moller N., Schmitz O., Jorgensen J.O., Astrup J., Bak J.F., Christensen S.E., Alberti K.G., Weeke J.* Basal and insulin-stimulated substrate metabolism in patients with active acromegaly before and after adenomectomy. J Clin Endocrinol Metab 1992; 74: 1012—1019.
13. *Ma F., Wei Z., Shi C., Gan Y., Lu J., Frank S.J., Balducci J., Huang Y.* Signaling cross talk between growth hormone (GH) and insulin-like growth factor-I (IGF-I) in pancreatic islet β-cells. Mol Endocrinol 2011; 25: 12: 2119—2133.