

М.Р. Микитюк, О.О. Хижняк, Т.Н. Сулима

СТАН ВУГЛЕВОДНОГО ОБМІНУ ТА ЧУТЛИВІСТЬ ДО ІНСУЛІНУ У ХВОРИХ НА АКРОМЕГАЛІЮ З КОНКОМІТАНТНОЮ ГІПЕРПРОЛАКТИНЕМІЄЮ

ДУ "Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського АМН України", Харків

ВСТУП

Досягнення молекулярної біології дозволили скласти уяву про походження більшості гормонально активних аденом гіпофіза [1]. Відомо, що причиною розвитку акромегалії може бути як ізольована соматотропінома, так і змішана аденома, що походить із двох різних типів клітин аденогіпофіза – соматотрофів, які продукують соматотропний гормон гіпофіза (СТГ), і лактотрофів, які продукують пролактин (ПРЛ) [2]. За даними М. Mercado і співавт., конкомітантну гіперпролактинемію за результатами гормонального обстеження діагностують у 20% хворих на акромегалію з мікроаденомою і у 40% з макроаденомою гіпофіза [3]. Гіперпролактинемія додає певних особливостей до клінічної картини акромегалії, її перебігу та прогнозу. Так, Wang M. і співавт. показали, що наявність конкомітантної гіперпролактинемії зумовлює ранню маніфестацію та незначну вираженість морфологічних ознак акромегалії [4]. Крім цього, у хворих на акромегалію з конкомітантною гіперпролактинемією рівень СТГ нижчий, а розміри аденоми гіпофіза більші, ніж у хворих з ізольованою гіперсекрецією СТГ.

Фізіологічні ефекти СТГ і ПРЛ і пов'язані з їх патологічною гіперсекрецією гормонально-метаболичні порушення в організмі людини добре відомі [5]. Механізми одночасного впливу гіперсоматотропінемії та гіперпролактинемії на формування хронічних ускладнень акромегалії, зокрема порушень глюкозного гомеостазу, залишаються досі не з'ясованими. Значення цієї проблеми полягає в тому, що за своїм впливом на вуглеводний обмін супрафізіологічні рівні СТГ і ПРЛ можуть справляти як синергічні, так і антагоністичні ефекти.

Метою дослідження було вивчення стану вуглеводного обміну та чутливості до інсуліну у хворих на акромегалію залежно від наявності конкомітантної гіперпролактинемії.

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ

Обстежено 106 хворих на акромегалію (69 жінок і 37 чоловіків), у тому числі 21 – на акромегалію de novo, віком від 18 до 75 років. Діагностику захворювання у випадку акромегалії de novo та оцінку стану клініко-гормональної ремісії захворювання проводили у відповідності до консенсусу 2000 року [6].

За результатами гормонального обстеження хворих розподілили на дві групи: група 1 (n=74) – з ізольованою соматотропіномою (СТ) і група 2 (n=32) – із соматомаммотропіномою (СМТ). До контрольної групи, порівнянної за статевим і віковим складом, увійшли 34 здорові особи.

Оцінку стану вуглеводного обміну здійснювали на підставі результатів дослідження глікемії натще та впродовж проведення орального тесту толерантності до глюкози після стандартного навантаження глюкозою (75 г) у хворих без цукрового діабету (ЦД), а також рівня глікованого гемоглобіну (HbA_{1c}). Глікемію натще та після перорального навантаження глюкозою визначали в капілярній крові глюкозооксидазним методом на аналізаторі глюкози "Biosen C" (Німеччина); рівень HbA_{1c} – фотокolorиметричним методом з використанням наборів АТ "Реагент" на апараті "Флюорат-02-АБЛФ-Т" (РФ).

Кров для гормонального дослідження отримували натще з ліктьової вени. Рівні СТГ, ПРЛ та інсуліноподібного ростового фактора (ІРФ-1) визначали імуноферментним методом на автоматичному аналізаторі Stat Fax 2100 за допомогою стандартних наборів реагентів фірми "ELISA" (DRG Diagnostics, США) і DRG Instruments GmbH (Німеччина) для визначення рівня імунонеактивного інсуліну (ІПІ).

Чутливість до інсулін-опосередкованого засвоєння глюкози оцінювали за індексом HOMA2_S%, функціональну активність інсулярного апарату підшлункової залози – за

HOMA2_B%, ступінь інсулінорезистентності – за HOMA2-IR, які розраховували за допомогою сертифікованої програми HOMA Calculator v2.2 для вільного користування [7].

Статистичний аналіз даних здійснювали за допомогою пакета прикладних програм "Statgraphics Plus for Windows 3.0" (Manugistic Inc., США). Для порівняння показників декількох груп використовували однофакторний дисперсійний аналіз [8]. Отримані результати наведено у вигляді $M \pm SE$, де M – середнє, SE – стандартна похибка. Зв'язок між залежними та незалежними величинами вивчали за допомогою регресійного аналізу. Мірою залежності або асоціації були коефіцієнт кореляції r і коефіцієнт детермінації R^2 . Перевірку статистичних гіпотез проводили за рівня значущості $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

За результатами лабораторного обстеження в усіх обстежених було діагностовано активну форму захворювання (табл. 1).

У загальній вибірці хворих на акромегалію, без урахування гормональної активності аденоми, порушення вуглеводного обміну різного ступеня діагностовано у 46 обстежених (43%), у тому числі у 32,7% випадків – цукровий діабет. Детальний аналіз частоти та структури виявлених порушень глюкозного гомеостазу в досліджуваних групах не виявив статистично значущих відмінностей між ними ($\chi^2=0,12$; $p=0,7$; табл. 2).

Результати аналізу особливостей стану вуглеводного обміну у хворих досліджуваних груп наведено у таблиці 3.

Визначено, що у хворих груп 1 і 2 без порушень вуглеводного обміну рівень IPI та індекси HOMA2_B% і HOMA2_IR були статистично значуще більшими порівняно зі здоровими. Це свідчить про підвищення секреторної активності інсулярного апарату підшлункової залози внаслідок інсулінорезистентності. У цих групах спостерігалася тенденція до зниження здатності до інсулін-опосередкованого засвоєння глюкози, що вказує на повільне зменшення чутливості рецепторів периферичних тканин до інсуліну ($p=0,1$). Отже, у хворих на акромегалію без порушень глюкозного гомеостазу незалежно від наявності конкомітантної гіперпролактинемії стан вуглеводного обміну характеризувався підвищенням секреторної активності β -клітин підшлункової залози, що слід розглядати як адаптивну реакцію організму на зростаючу потребу в інсуліні внаслідок інсулінорезистентності.

У хворих на акромегалію з порушеннями вуглеводного обміну незалежно від наявності конкомітантної гіперпролактинемії чутливість до інсулін-опосередкованого засвоєння глюкози була значуще нижчою порівняно зі здоровими ($p=0,01$). У хворих групи 1 індекс HOMA2_B% відображав зниження функціонального резерву інсулярного апарату підшлункової залози ($p=0,02$), що призвело до клінічної маніфестації порушень глюкозного гомеостазу. Слід наголо-

Таблиця 1

Результати гормонального обстеження хворих на акромегалію ($M \pm SE$)

Показник	Здорові (n=34)	Група 1 (n=74)	Група 2 (n=32)
СТГ, нг/мл	$0,90 \pm 3,90$	$17,93 \pm 13,96^{1)}$	$31,49 \pm 21,61^{1)}$
ПРЛ, мМО/мл	$288,71 \pm 147,4$	$283,95 \pm 153,13$	$2067,53 \pm 1720,83^{1),3)}$
ІРФ-1, нг/мл	$269,33 \pm 62,96$	$510,94 \pm 293,75^{2)}$	$635,33 \pm 246,46^{2)}$

Примітка: ¹⁾ – $p=0,0001$ у порівнянні зі здоровими; ²⁾ – $p=0,02$ у порівнянні зі здоровими; ³⁾ – $p=0,0001$ у порівнянні з хворими групи 1.

Таблиця 2

Частота та структура порушень глюкозного гомеостазу у хворих на акромегалію

Тип порушення вуглеводного обміну	Хворі на СТ (n=74)		Хворі на СМТ (n=32)	
	п	%	п	%
Без порушень	41	55,4	19	59,4
Гіперглікемія натще (ГН)	4	5,4	2	6,3
Порушення толерантності до глюкози (ПТГ)	3	4,1	2	6,3
ЦД	18	24,3	6	18,8
ЦД + інсулінотерапія	8	10,8	3	9,4

Таблиця 3

Показники стану вуглеводного обміну у хворих на акромегалію (M±SE)

Показник	Здорові (n=21)	Без порушень вуглеводного обміну		З порушеннями вуглеводного обміну (за виключенням хворих на ЦД, які отримують інсулінотерапію)		p
		група 1 (n=41)	група 2 (n=19)	група 1 (n=25)	група 2 (n=10)	
Глікемія натще, ммоль/л	4,88±0,35	4,58±0,71	4,82±0,51	8,19±2,03 ¹⁾	6,74±0,98 ¹⁾	¹⁾ <0,0001
HbA1c, %	4,11±0,31	4,81±0,51	5,05±0,58	7,20±1,45 ¹⁾	6,26±0,99 ¹⁾	¹⁾ <0,0001
IPI, мкОд/мл	8,86±3,26	18,08±8,99 ¹⁾	17,86±9,28 ¹⁾	19,84±5,35 ¹⁾	20,78±7,06 ¹⁾	¹⁾ <0,05
HOMA2_S%	109,09±45,70	71,56±37,25	73,40±42,18	40,01±11,26 ¹⁾	44,06±18,87 ¹⁾	¹⁾ <0,01
HOMA2_V%	114,98±40,82	157,41±43,17 ¹⁾	172,87±64,95 ¹⁾	85,56±31,08 ¹⁾	124,00±49,78 ^{1),2)}	¹⁾ <0,04 ²⁾ <0,02
HOMA2-IR	1,13±0,48	2,00±0,80	2,24±1,11 ¹⁾	2,80±0,72 ¹⁾	2,78±0,94 ¹⁾	¹⁾ <0,02

Примітка: ¹⁾ – у порівнянні зі здоровими; ²⁾ – у порівнянні з групою 1 з порушеннями вуглеводного обміну.

сити, що незважаючи на відсутність відмінностей у значеннях індексів HOMA2_S% і HOMA2-IR% між групами, у хворих групи 2 секреторна активність β-клітин залишалася значуще вищою, ніж у хворих групи 1 (p=0,04). Таку різницю між групами, можливо, пов'язано з впливом конкомітантної гіперпролактинемії. Це припущення ґрунтується на раніше отриманих іншими авторами результатах про здатність ПРЛ підвищувати проліферативну та секреторну активність β-клітин підшлункової залози [9].

На наступному етапі дослідження було проведено аналіз наявності асоціацій між показниками стану вуглеводного обміну та чутливості до інсуліну і рівнями СТГ, ПРЛ і ІРФ-1 у крові хворих на акромегалію без порушень вуглеводного обміну. Для хворих групи 2 не отримано значущих асоціацій між рівнем ПРЛ і досліджуваними показниками. Водночас, незважаючи на відсутність статистично значущих міжгрупових відмінностей, у хворих цієї групи рівень СТГ визначав 44,1% варіативності IPI (r=0,66; R²=44,1%; p=0,05) і 30,7% – індексу HOMA2_V% (r=0,55; R²=30,7%; p=0,03). Виявлені залежності мали лінійний характер і апроксимувалися рівняннями:

$$IPI \approx 9,98 + 0,25 \cdot \text{СТГ};$$

$$\text{HOMA2_V\%} \approx 129,95 + 138 \cdot \text{СТГ}.$$

Наявність асоціації між рівнем СТГ та індексом HOMA2-IR% (r=0,64; R²=41,2%; p=0,007) вказує на виняткове значення гіперсоматотропіємії у формуванні інсулінорезистентності у хворих групи 2.

Вплив концентрації ІРФ-1 на IPI виявився слабкішим у хворих групи 1 (r=0,53; R²=28,3%; p=0,006), ніж групи 2 (r=0,81; R²=64,8%; p=0,0002). Аналіз кривих апроксимації цих залежностей показав, що динаміка зростання рівня IPI у хворих цих груп мала свої особливості (рис. 1, 2).

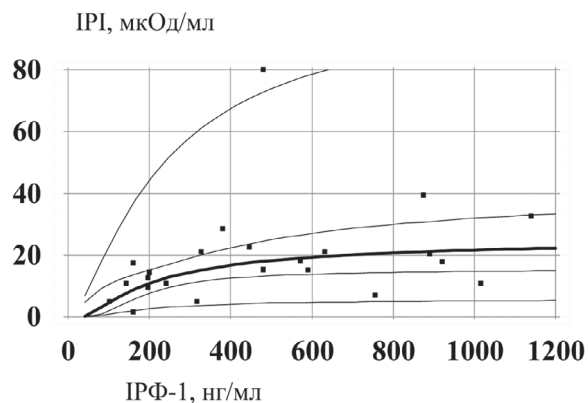


Рис. 1. Залежність рівня IPI від концентрації ІРФ-1 у хворих на акромегалію групи 1.

У хворих групи 1 рівень IPI досягав максимального значення у діапазоні концентрацій ІРФ-1 від 600 нг/мл до 800 нг/мл з наступною його стабілізацією (рис. 1). Крива апроксимації цієї залежності у хворих групи 2 демонструє крутіший підйом рівня IPI за концентрації ІРФ-1 >600 нг/мл (рис. 2).

Незалежно від наявності конкомітантної гіперпролактинемії у хворих досліджуваних груп виявлено тісну асоціацію між індексом НО-

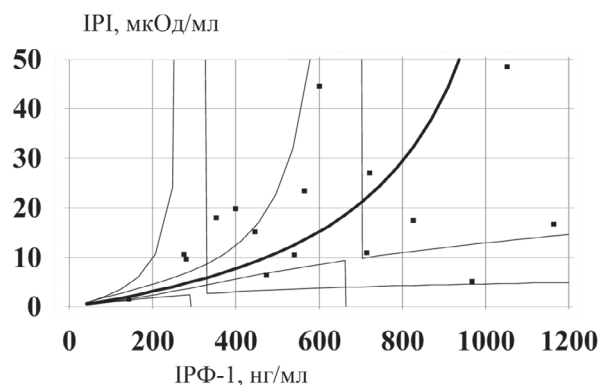


Рис. 2. Залежність рівня IPI від концентрації IPФ-1 у хворих на акромегалію групи 2.

МА2_S% і концентрацією IPФ-1 у крові. Причому у хворих з ізольованою гіперсоматотропінемією вплив IPФ-1 на динаміку падіння чутливості до інсулін-опосередкованого засвоєння глюкози був сильніший ($r=-0,56$; $p=0,004$), ніж у хворих із конкомітантною гіперпролактинемією ($r=-0,74$; $p=0,001$). Концентрація IPФ-1 у крові у хворих цих груп визначала 31,7% і 55,3% варіативності індексу HOMA2_S% ($R^2=31,7\%$ і $R^2=55,3\%$ відповідно). Криві апроксимації цих залежностей мали складний нелінійний характер і різнилися за формою (рис. 3, 4).

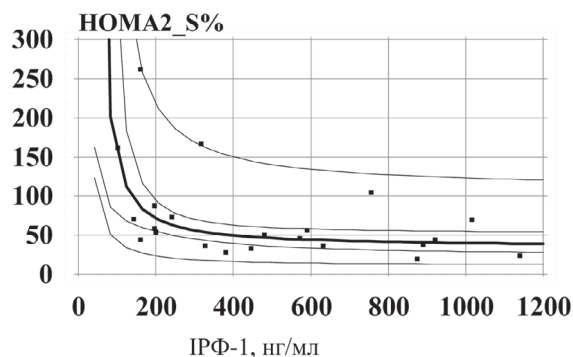


Рис. 3. Залежність HOMA2_S% від концентрації IPФ-1 у хворих на акромегалію групи 1.

Ці відмінності неможливо пояснити лише впливом конкомітантної гіперпролактинемії, оскільки у хворих групи 2 статистично значущої асоціації між рівнем ПРЛ та індексом HOMA2_S% виявлено не було. Результати регресійного аналізу асоціацій між концентрацією IPФ-1 та індексом HOMA2_S% дозволили зробити припущення, що у хворих на акромегалію, незалежно від наявності конкомітантної гіперпролактинемії, IPФ-1 здійснює своєрідну протидію прогресуванню інсулінорезистентності, стабілізуючи

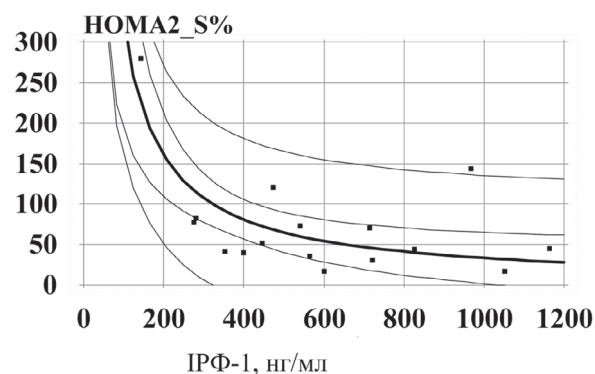


Рис. 4. Залежність HOMA2_S% від концентрації IPФ-1 у хворих на акромегалію групи 2.

знижену чутливість до інсуліну на певному рівні. Це припущення ґрунтується на результатах досліджень, в яких було показано наявність у IPФ-1 інсуліноподібної активності, яка проявляється у підвищенні чутливості до інсуліну за рахунок поліпшення чутливості інсулінових рецепторів і послаблення контрінсулінового ефекту СТГ [10, 11].

Отже, на підставі проведеного аналізу асоціацій можна дійти висновку, що у хворих на акромегалію незалежно від наявності конкомітантної гіперпролактинемії високий рівень СТГ спричинює зниження чутливості рецепторів до інсуліну, яке компенсується за рахунок підвищення секреторної активності β -клітин підшлункової залози. Гіперінсулінемія у хворих на акромегалію є своєрідною адаптивною реакцією організму, спрямованою на подолання інсулінорезистентності. Концентрація IPФ-1 у крові непрямо вносить свої корективи, стабілізуючи зниження чутливості до інсулін-опосередкованого засвоєння глюкози. Відсутність асоціації між рівнем ПРЛ і станом вуглеводного обміну у хворих групи 2 підтверджує визначальну роль контрінсулінового впливу тривалої гіперсоматотропінемії у формуванні порушень глюкозного гомеостазу у хворих на акромегалію.

Математичні моделі апроксимації гормональної регуляції свідчать про те, що у хворих на акромегалію з конкомітантною гіперпролактинемією відбуваються більші відхилення показників, які характеризують стан вуглеводного обміну та чутливість до інсуліну, ніж у хворих з ізольованою гіперсоматотропінемією, що вимагає залучення складніших компенсаторних механізмів, спрямованих на підтримку глюкозного гомеостазу.

ВИСНОВКИ

1. У 43% випадків у хворих на акромегалію виявляються порушення вуглеводного обміну різного ступеня, у т.ч. цукровий діабет – у 32,7%.

2. Частота та структура порушень глюкозного гомеостазу у хворих на акромегалію не залежить від наявності конкомітантної гіперпролактинемії.

3. У хворих на акромегалію незалежно від наявності конкомітантної гіперпролактинемії зниження чутливості до інсулін-опосередкованого засвоєння глюкози урівноважується за рахунок підвищення функціональної активності інсулярного апарату підшлункової залози.

4. Математичні моделі апроксимації процесів гормональної регуляції вуглеводного обміну свідчать про більші відхилення показників у хворих на акромегалію з конкомітантною гіперпролактинемією, що вимагає залучення складніших компенсаторних механізмів, спрямованих на підтримку глюкозного гомеостазу.

ЛІТЕРАТУРА

1. Florio T. Adult pituitary stem cells: from pituitary plasticity to adenoma development. // *Neuroendocrinol.* – 2011. – Vol. 94, №4. – P. 265-277.
2. Development of acromegaly in patients with prolactinomas. [Text] / Andersen M., Hagen C., Frystyk J., Schroeder H.D., Hagen C. / *Eur. J. Endocrinol.* – 2003. – Vol. 149, №1. – P. 17-22.
3. Clinical-biochemical correlations in acromegaly at diagnosis and the real prevalence of biochemically discordant disease. [Text] / M. Mercado, A.L. Espinosa de los Monteros, E. Sosa et al. / *Horm. Res.* – 2004. – Vol. 62, №6. – P. 293-299.
4. The characteristics of acromegalic patients with hyperprolactinemia and the differences in patients with merely GH-secreting adenomas: clinical analysis of 279 cases. [Text] / M. Wang, C. Mou, M. Jiang / *Eur. J. Endocrinol.* – 2012. – Vol. 166, №5. – P. 797-802.
5. Systemic Complications of Acromegaly: Epidemiology, Pathogenesis, and Management [Text] / A. Colao, D. Ferone, P. Marzullo, G. Lombardi // *Endocrine Rev.* – 2004. – Vol. 25, №1. – P. 102-152.
6. Criteria for Cure of Acromegaly: A Consensus Statement [Text] / A. Giustina, A. Barkan, F.F. Casanueva, F. Cavagnini // *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* – 2000. – Vol. 85, №2. – P. 526-529.
7. www.dtu.ox.ac.uk/homacalculator/index.php
8. Лакин Г.Ф. Биометрия [Текст]: учеб. пособие для биол. спец. вузов / Г. Ф. Лакин. – 4-е изд., перераб. и доп. – М.: Высшая школа, 1990. – 352 с.

9. Focus on prolactin as a metabolic hormone. [Text] / Ben-Jonathan N., Hugo E.R., Brandebourg T.D., LaPensee C.R. / *Trends Endocrinol. Metab.* – 2006. – Vol. 17, №3. – P. 110-116.
10. Clemmons D.R. Involvement of insulin-like growth factor-I in the control of glucose homeostasis. [Text] // *Curr. Opin. Pharmacol.* – 2006. – Vol. 6, №6. – P. 620-625.
11. Clemmons D.R. Metabolic actions of insulin-like growth factor-I in normal physiology and diabetes. [Text] // *Endocrinol. Metab. Clin. North. Am.* – 2012. – Vol. 41, №2. – P. 425-443.

РЕЗЮМЕ

Состояние углеводного обмена и чувствительность к инсулину у больных акромегалией с конкомитантной гиперпролактинемией

М.Р. Микитюк, О.О. Хижняк, Т.Н. Сулима

Исследованы состояние углеводного обмена и чувствительность к инсулину у 106 больных с активной формой акромегалии с учетом наличия конкомитантной гиперпролактинемии. В 43% случаев диагностированы нарушения углеводного обмена разной степени, в т.ч. в 32,7% – сахарный диабет. Частота и структура выявленных нарушений не зависят от наличия конкомитантной гиперпролактинемии. Представлены математические модели аппроксимации процессов гормональной регуляции углеводного обмена у больных акромегалией с учетом наличия конкомитантной гиперпролактинемии.

Ключевые слова: акромегалия, конкомитантная гиперпролактинемия, углеводный обмен, сахарный диабет.

SUMMARY

State of carbohydrate metabolism and insulin sensitivity in patients with acromegalia with concomitant hyperprolactinemia

M. Mykytyuk, O. Khyzhnyak, T. Sulima

Investigation state of carbohydrate metabolism and insulin sensitivity was done in patients with acromegalia with concomitant hyperprolactinemia. The disturbance of carbohydrate metabolism was diagnosed at 43 % patients including 32.7 % with diabetes mellitus. Frequency and structure of carbohydrate metabolism in patient with acromegaly does not depend on concomitant hyperprolactinemia. Effects of growth hormone, prolactin and insulin-like growth factor-1 on carbohydrate metabolism and insulin sensitivity were determined due to analysis of associations of those factors with basic indexes of carbohydrate metabolism. Level of growth hormone and duration of its pathological influence define stage of disturbance of carbohydrate metabolism at patients with acromegalia.

Key words: acromegalia, concomitant hyperprolactinemia, carbohydrate metabolism, diabetes mellitus, insuline resistans.

Дата надходження до редакції 22.10.2012 р.