

Сравнительная оценка некоторых показателей углеводного обмена у больных с гормонально-активными аденомами гипофиза

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

ГУ Институт проблем эндокринной патологии им. В.Я. Данилевского НАМН Украины, Харьков
(директор – проф., заслуженный деятель науки и техники Украины Ю.И. Караченцев)

Цель. Изучить особенности гомеостаза глюкозы у больных с гормонально-активными аденомами гипофиза, протекающими с клинической симптоматикой акромегалии и гиперпролактинемией.

Материалы и методы. Обследовано 48 больных с соматотропиномой (группа 1), 19 – с соматомаммотропиномой (группа 2) и 24 – с пролактиномой (группа 3) без нарушений углеводного обмена в анамнезе. Средний возраст больных составил $(48,63 \pm 9,98)$ лет, длительность заболевания – от 2 до 38 лет, в среднем $13,1 \pm 6,9$ лет. Группу сравнения составили больные с избыточной массой тела и ожирением ($n=75$). Проведен сравнительный анализ показателей углеводного обмена (глюкоза натощак (Glc_0), уровень иммунореактивного инсулина, индексов $HOMA2_S\%$, $HOMA2_B\%$ и $HOMA2_IR$, суммарной площади (S_{sum}) и площадей (S) под отдельными сегментами гликемической кривой), а также их ассоциаций с уровнем соматотропного гормона гипофиза (СТГ), пролактина (ПРЛ) и концентрацией инсулиноподобного ростового фактора-1 (ИРФ-1) в крови.

Результаты. Частота гиперинсулинемии (>20 мкЕд/мл) в группе 1 составила 35,1%, в группе 2 – 33,3% и в группе 3 – 25% соответственно. Между исследуемыми группами не получено значимых различий показателей углеводного обмена. У больных исследуемых групп, независимо от гормональной активности аденомы гипофиза, наблюдалась умеренно выраженная инсулинорезистентность (индекс $HOMA2_IR$ от 1,88 до 2,38 у.е.). У больных групп 1 и 2 по сравнению с группой больных с избыточной массой тела и ожирением имел место значимо более высокий уровень гликемии натощак, не выходящий за пределы референтных значений, а гомеостаз глюкозы поддерживался за счет меньшего повышения секреторной активности β -клеток поджелудочной железы. Анализ усредненных S_{sum} показал, что больные групп 1 и 2 менее толерантны к нагрузке глюкозой, чем больные группы 3. Выявлено, что средние значения S под отдельными временными сегментами гликемической кривой во всех исследуемых группах значимо больше, чем в группе сравнения. У больных групп 1 и 2 не выявлено ассоциации S_{sum} и S под отдельными сегментами гликемической кривой с уровнем СТГ в крови. S_{sum} у больных группы 1 линейно ассоциируется с концентрацией ИРФ-1 в крови ($r=0,45$; $P=0,006$). В группе 3 S_{sum} нелинейно ассоциируется с уровнем ПРЛ в крови ($r=0,41$; $P<0,05$).

Заключение. Площадь под кривой постпрандиального усвоения глюкозы у больных с соматотропиномой имеет положительную линейную ассоциацию с концентрацией ИРФ-1, но не с уровнем СТГ в крови.

Ключевые слова: аденома гипофиза; акромегалия; пролактинома; инсулинорезистентность; углеводный обмен.

Comparative evaluation of several parameters of glycemic homeostasis in patients with functional pituitary adenomas

Mikitjuk M.R., Hizhnyak O.O., Sulima T.N.

State Institute «V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems», Kharkiv, Ukraine

Aim. To investigate glycemic homeostasis in patients with acromegaly and hyperprolactinaemia due to functional pituitary adenoma.

Materials and Methods. We enrolled 48 patients with somatotropinoma (Group 1), 19 patients with somatomammotropinoma (Group 2) and 24 patients with prolactinoma (Group 3) with no history of glycemic disorders. Median age was 48.63 ± 9.98 years; median disease duration was 13.1 ± 6.9 years. The comparison group was composed of overweight or obese patients ($n=75$). We conducted a comparative analysis of glycemic parameters (Glc_0 , immunoreactive insulin, $HOMA2_S\%$, $HOMA2_B\%$ and $HOMA2_IR$, S_{sum} and S under isolated segments of the glycemic curve). We also tested their correlation with plasma levels of growth hormone, prolactin and IGF-1.

Results. We detected hyperinsulinemia ($>20 \mu U/mL$) in 35.1% of participants from Group 1, 33.3% and 25% from groups 2 and 3, respectively. There was no statistically significant difference between glycemic parameters of the study groups, though patients were mildly insulin resistant ($HOMA2_IR$ 1.88 to 2.38 units) independantly from tumour secretory activity. Groups 1 and 2 were characterized by significantly higher fasting blood glucose levels vs. comparison group (though still within the reference values), and glucose homeostasis was maintained with lower activity of pancreatic β -cells. Average S_{sum} analysis showed lower glucose tolerance in groups 1 and 2 vs. Group 3. Median S values under isolated glycemic curve segments were significantly higher than in comparison group. Plasma levels of growth hormone did not correlate with S_{sum} and S parameters in groups 1 and 2. There was a linear correlation between S_{sum} and plasma IGF-1 levels in patients from Group 1 ($r=0.45$; $p=0.006$). We also noted that S_{sum} had a non-linear correlation with plasma prolactin levels in patients from Group 3 ($r=0.41$; $p<0.05$).

Conclusion. Postprandial area under the glycemic curve has positive linear association with plasma IGF-1 (but not growth hormone) in patients with somatotropinoma.

Keywords: pituitary adenoma; acromegaly; prolactinoma; insulin resistance; glycemic homeostasis

DOI: 10.14341/DM2014170-74

Сахарный диабет (СД) – наиболее социально значимое хроническое осложнение акромегалии, которое является причиной преждевременной смерти 41% больных [1]. Согласно данным Национальных регистров акромегалии стран Евросоюза, СД страдают 36–70% пациентов [2, 3]. По данным клиники ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В.Я. Данилевского НАМН Украины» (ГУ ИПЭП) нарушения углеводного обмена разной степени выраженности встречаются у 40,2% больных акромегалией, в том числе у 29% – СД [4].

Известно, что нарушения углеводного обмена у больных акромегалией формируются под влиянием длительной гиперсоматотропинемии [5]. Основной функцией соматотропного гормона гипофиза (СТГ) является стимуляция роста и регенерации всех тканей организма, синтеза белка и липолиза. В условиях перманентной гиперсоматотропинемии для поддержания гомеостаза глюкозы и реализации анаболических эффектов СТГ необходима продукция большего количества инсулина. Длительное напряжение секреторной активности β -клеток поджелудочной железы, в свою очередь, приводит к истощению их резервов и развитию дефицита инсулина. Возникающая в результате этого гипергликемия усиливает проявления гиперинсулинемии, замыкая, таким образом, порочный круг, приводящий к манифестации СД. Однако некоторые авторы считают, что высокий уровень СТГ не следует рассматривать как основной фактор (первичный диабетогенный гормон), а скорее как дополнительный или разрешающий фактор, способствующий, при соблюдении ряда условий, формированию нарушений гомеостаза глюкозы [6]. В пользу этой гипотезы свидетельствует также и тот факт, что нарушения углеводного обмена развиваются не у всех больных акромегалией.

Целью настоящего исследования было изучить особенности гомеостаза глюкозы у больных с гормонально-активными аденомами гипофиза, протекающими с клинической симптоматикой акромегалии и гиперпролактинемии.

Материалы и методы

Проведение исследования одобрено Комиссией по вопросам этики ГУ ИПЭП. У всех пациентов перед включением в исследование было получено информированное согласие. Обследовано 48 больных с соматотропиномой (1 группа), 19 – с соматомаммотропиномой (2 группа) и 24 – с пролактиномой (3 группа) без нарушений углеводного обмена в анамнезе. У всех пациентов аденома гипофиза верифицирована с помощью

магнитно-резонансной томографии. Средний возраст обследованных составил $48,63 \pm 9,98$ лет, длительность заболевания – от 2 до 38 лет, в среднем $13,1 \pm 6,9$ мес.

Верификацию акромегалии *de novo* и оценку клинико-гормонального статуса ранее диагностированного заболевания осуществляли с учетом рекомендаций международного консенсуса 2009 г. [7]. Критериями активной формы акромегалии были: наличие клинических признаков прогрессирования заболевания, уровень $СТГ < 2,7$ мЕд/мл и концентрация инсулиноподобного ростового фактора-1 (ИРФ-1) выше верхней границы референтных величин для пола и возраста пациента.

Гиперпролактинемию диагностировали согласно практическим рекомендациям Европейского общества эндокринологов по результатам трехкратного исследования уровня пролактина (ПРЛ) в крови [8].

Группу сравнения, репрезентативную по полу и возрасту, составили больные с избыточной массой тела и ожирением ($n=75$).

Уровень глюкозы в плазме венозной крови определяли на анализаторе Biosen С глюкозооксидазным методом. При проведении орального теста толерантности к глюкозе (ОТТГ) после установки венозного катетера отбор проб венозной крови осуществляли натощак (Глю₀), через 30 (Глю₃₀), 60 (Глю₆₀), 90 (Глю₉₀) и 120 (Глю₁₂₀) минут после стандартной нагрузки 75 г глюкозы. Полученные в ходе ОТТГ результаты наносили на диаграмму в координатной системе, где ордината представляет уровень гликемии в ммоль/л, а абсцисса – время взятия пробы.

Суммарную площадь (S_{sum}) под гликемической кривой и S под отдельными ее сегментами (S_{0-30} , S_{30-60} , S_{60-90} , S_{90-120}), которую выражали в ммоль/л/мин, рассчитывали методом трапеций [9]:

$$S_{\text{sum}} = 1/2 (\text{Глю}_{30} + \text{Глю}_0) \times 30 + 1/2 (\text{Глю}_{30} + \text{Глю}_{60}) \times 30 + 1/2 (\text{Глю}_{60} + \text{Глю}_{90}) \times 30 + (\text{Глю}_{90} + \text{Глю}_{120}) \times 30 (1).$$

Забор венозной крови для гормонального исследования проводили натощак не менее чем после 8-часового голодания. Уровень СТГ, ПРЛ, иммунореактивного инсулина (ИРИ) и концентрацию ИРФ-1 в крови определяли на автоматическом анализаторе Stat Fax 2100 иммуноферментным методом, используя коммерческие наборы реагентов фирмы ELISA (DRG Diagnostics, USA). Результаты исследования концентрации ИРФ-1 в крови у обследованных представлены в виде % от верхней границы нормы для пола и возраста больного.

Чувствительность к инсулин-опосредованному усвоению глюкозы оценивали по индексу $\text{НОМА2}_{\%S}$, индекс напряжения секреторной активности β -клеток поджелудочной железы – по индексу $\text{НОМА2}_{\%B}$ и степень выраженности резистентности к инсулину –

Таблица 1

Гормональные показатели активности заболевания у больных исследуемых групп и группы сравнения, М±SE

Показатель	Группа сравнения (n=75)	1 группа (n=48)	2 группа (n=19)	3 группа (n=24)
СТГ, нг/мл	0,90±3,90	36,22±12,77 ¹	34,48±11,82 ¹	0,37±0,12 ²
ПРЛ, мМЕ/мл	288,71±147,4	381,56±220,12	2010,00±1648,37 ^{1,2}	7565,0±2330,6 ^{1,2}
ИРФ-1, %	-	258,55±143,65	299,21±98,57	-

Примечания: уровень статистической значимости различий по отношению к группе сравнения: ¹ – p=0,0001; уровень статистической значимости различий по отношению к группе 1 и 2: ² – p=0,0001.

Таблица 2

Показатели состояния углеводного обмена у больных обследуемых групп и группы сравнения, М±SE

Показатель	Группа сравнения (n=75)	1 группа (n=48)	2 группа (n=19)	3 группа (n=24)
ИРИ, мкЕд/мл	23,10±2,20	20,20±2,30	18,30±3,30	19,70±3,90
Глю ₀ , ммоль/л	4,41±0,10	4,98±0,12 ¹	4,92±0,20 ²	4,69±0,18
НОМА2_%S, у.е.	54,40±6,60	56,30±6,70	63,90±9,50	71,40±11,10
НОМА2_%B, у.е.	206,30±10,80	124,60±10,90 ¹	154,00±15,60 ¹	145,40±18,20 ¹
НОМА2_IR, у.е.	3,17±0,26	2,38±0,16 ²	2,35±0,23 ²	1,88±0,26 ¹

Примечание. Уровень статистической значимости отличий по отношению к группе сравнения: ¹ – p<0,01; ² – p<0,05.

по НОМА2_IR. Вышеуказанные индексы рассчитывали с помощью сертифицированной программы для свободного пользования НОМА Calculator v2.2 [10].

Статистический анализ полученных данных осуществляли с помощью пакета прикладных программ Statgraphics Plus for Windows 3.0 (Manugistic Inc. USA). Для сравнения нескольких групп использовали однофакторный дисперсионный анализ. Результаты представлены в виде М±SE, где М – среднее, SE – стандартная ошибка. Взаимосвязь между зависимыми и независимыми переменными изучали с помощью регрессионного анализа. Показателями зависимости или ассоциации были коэффициент корреляции (r) и коэффициент детерминации (R²).

Результаты и их обсуждение

При объективном обследовании у больных 1 и 2 групп присутствовали клинические симптомы прогрессирования заболевания, результаты гормонального обследования указывали на активную форму акромегалии (табл. 1). Группу 3 составили больные с верифицированной гиперпролактинемией, не получавшие ранее терапии агонистами дофамина.

На первом этапе исследования в обследуемых группах был проведен анализ состояния углеводного обмена, результаты которого представлены в таблице 2.

Несмотря на то, что дисперсионный анализ не выявил статистически значимых межгрупповых различий средних значений уровня ИРИ, частота гиперинсулинемии (>20 мкЕд/мл) в исследуемых группах была значимо ниже по сравнению с группой больных с избыточной массой и ожирением (62,6%) и составила в 1 группе 35,1% ($\chi^2=12,5$; p<0,01), во 2 группе – 33,3% ($\chi^2=7,3$; p<0,01) и в 3 группе – 25% ($\chi^2=9,2$; p<0,01) соответственно.

Не выявлено статистически значимых различий между изучаемыми показателями углеводного обмена у больных исследуемых групп (см. табл. 2). Хотя не было

выявлено значимых межгрупповых различий в значениях индекса НОМА2_%S, индекс НОМА2_IR в группе сравнения был выше, чем у больных исследуемых групп (P<0,05) (см. табл. 2). Наряду с этим повышение секреторной активности β -клеток поджелудочной железы у больных в группе сравнения было также значимо выше, чем у больных исследуемых групп (НОМА2_%B (206,30±10,80)) (P<0,01).

Результаты проведенного анализа дают основание заключить, что больные исследуемых групп имеют умеренно выраженную инсулинорезистентность (средние значения индекса НОМА2_IR от 1,88 до 2,38 у.е.) по отношению к группе сравнения. Кроме того, обращает на себя внимание тот факт, что уровень Глю₀ в группах больных с гиперсоматотропинемией (1 и 2 группа) был значимо выше, хотя и оставался в пределах референтных значений, чем у больных группы сравнения, а гомеостаз глюкозы поддерживался за счет гораздо меньшего повышения секреторной функции β -клеток поджелудочной железы, о чем свидетельствовало значимо меньшее среднее значение индекса НОМА2_%B и сравнительно реже встречающееся, чем в группе сравнения, состояние гиперинсулинемии, что может быть обусловлено специфическим влиянием хронической гиперсоматотропинемии (см. табл. 2).

Дополнительные данные об особенностях динамики постпрандиального усвоения глюкозы у больных исследуемых групп и группы сравнения были получены при анализе площадей под гликемическими кривыми, полученными в ходе ОТТГ. Результаты сравнительного анализа S_{sum} и S под отдельными временными сегментами гликемической кривой представлены в таблице 3. Для удобства проведения анализа были построены графики усредненных S сегментов под гликемической кривой по группам, позволяющие обсуждать особенности динамики постпрандиального усвоения глюкозы (рис. 1).

Так, средняя S₀₋₃₀ у больных с аденомой гипофиза независимо от ее гормональной активности была значимо выше (p<0,01), чем у больных в группе сравнения

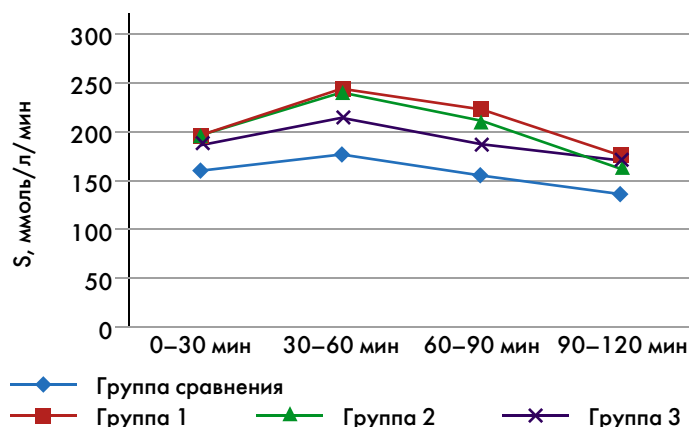


Рис. 1. Динамические кривые усредненной S под гликемической кривой у больных исследуемых групп.

(табл. 3). При этом средние значения S под этим сегментом гликемической кривой у больных групп 1 и 2 были практически идентичными (см. табл. 3). Средние значения S_{30-60} у больных групп 1 и 2 были значимо выше, чем у больных группы 3 ($p < 0,05$) и группы сравнения ($p < 0,01$). На этом этапе постпрандиального усвоения глюкозы средние значения S_{30-60} достигали максимума во всех без исключения исследуемых группах независимо от гормональной активности аденомы (см. рис. 1). На участке гликемической кривой 60–90 минут уровень значимости различий среднего значения S_{60-90} в группах 1 и 2 по сравнению с одноименным показателем в группе сравнения был выше ($p < 0,01$), чем в группе 3 ($p < 0,05$). В группах больных с аденомой гипофиза среднее значение S_{90-120} также было большим по отношению к группе сравнения ($p < 0,01$) и $p < 0,05$ (для группы 2). Таким образом, средние значения S под отдельными временными сегментами гликемической кривой были статистически значимо выше во всех группах больных с аденомами гипофиза, независимо от их гормональной активности, чем у больных в группе сравнения (см. табл. 3).

Сравнительный анализ средних значений S_{sum} под гликемической кривой показал, что больные 1 и 2 групп менее устойчивы к нагрузке глюкозой, чем больные 3 группы и группы сравнения. В то же время

было бы не совсем корректно судить о выраженности резистентности к инсулину тканей-мишеней только по результатам ОТТГ.

В ранее опубликованной нами работе было показано, что у больных акромегалией уровень гиперсоматотропинемии и длительность ее патологического воздействия определяют стадийность формирования нарушений углеводного обмена – от гипергликемии натощак и нарушения толерантности к глюкозе до развития манифестного СД [11]. Поэтому особенности динамики постпрандиального усвоения глюкозы целесообразно рассматривать в непосредственной связи с гиперсоматотропинемией.

Анализ влияния этих гормонов на S под отдельными сегментами гликемической кривой мог бы внести определенную ясность относительно специфики их влияния на гомеостаз глюкозы в целом. В связи с этим был проведен регрессионный анализ характера ассоциации S_{sum} и S под отдельными сегментами гликемической кривой с уровнем СТГ, ПРЛ и концентрацией ИРФ-1 у больных исследуемых групп. У больных акромегалией (1 и 2 группа) не было выявлено статистически значимой зависимости S_{sum} и S под отдельными сегментами гликемической кривой от уровня СТГ в крови. В группе 1 S_{sum} линейно ассоциировалась с концентрацией ИРФ-1 в крови ($r=0,45$; $P=0,006$), которая определяла 20,42% вариабельности S_{sum} (рис. 2).

В группе 1 были выявлены однотипные по своему характеру ассоциации S под отдельными сегментами гликемической кривой с концентрацией ИРФ-1 в крови, которые имели также линейный характер и описывались следующими уравнениями аппроксимации:

$$S_{0-30} = 175,3 + 0,03 \cdot \text{ИРФ-1} \quad (r=0,23; P=0,07) \quad (2),$$

$$S_{30-60} = 211,7 + 0,06 \cdot \text{ИРФ-1} \quad (r=0,37; P=0,006) \quad (3),$$

$$S_{60-90} = 178,9 + 0,07 \cdot \text{ИРФ-1} \quad (r=0,36; P=0,08) \quad (4),$$

$$S_{90-120} = 135,0 + 0,06 \cdot \text{ИРФ-1} \quad (r=0,36; P=0,008) \quad (5).$$

Регрессионный анализ влияния высокого уровня ПРЛ на динамику постпрандиального усвоения глюкозы был проведен в группах 2 и 3. У больных группы 2 не было получено статистически значимых ассоциаций S_{sum} и S под отдельными сегментами гликемической кривой с уровнем ПРЛ в крови, что свидетельствовало

Таблица 3

Значения S_{sum} и S под отдельными сегментами гликемической кривой, $M \pm SE$						
Группа	Статистический показатель	S_{0-30} , ммоль/л/мин	S_{30-60} , ммоль/л/мин	S_{60-90} , ммоль/л/мин	S_{90-120} , ммоль/л/мин	S_{sum} , ммоль/л/мин
Группа сравнения (n=75)	$M \pm SE$	160,20±4,49	176,40±6,64	155,90±6,90	137,50±5,69	629,90±21,70
	Me	156,0	166,50	144,00	132,00	610,50
	L.q.–U.q.	136,50–175,20	144,00–198,30	128,30–178,50	115,50–151,50	540,00–709,05
Группа 1 (n=48)	$M \pm SE$	196,40±5,62 ¹	243,40±8,31 ¹	221,50±8,66 ¹	175,90±7,12 ¹	837,30±27,20 ¹
	Me	193,60	228,90	204,20	157,80	779,50
	L.q.–U.q.	166,10–221,10	194,30–286,10	165,90–257,00	131,70–197,90	666,60–949,70
Группа 2 (n=19)	$M \pm SE$	195,20±8,93 ¹	241,30±13,20 ¹	210,10±13,78 ¹	162,60±11,31 ²	809,30±43,20 ¹
	Me	198,60	246,40	201,70	150,00	796,80
	L.q.–U.q.	168,00–219,70	201,40–286,10	162,00–251,70	121,80–179,30	671,80–919,90
Группа 3 (n=24)	$M \pm SE$	185,20±7,94 ¹	214,60±11,70 ¹	187,90±12,26 ²	170,60±10,07 ¹	758,30±38,40 ¹
	Me	177,20	206,50	171,00	168,20	691,80
	L.q.–U.q.	165,60–203,00	174,60–251,10	154,10–213,60	143,00–180,30	649,10–876,90

Уровень статистической значимости различий по отношению к группе сравнения: ¹ – $p < 0,01$; ² – $p < 0,05$

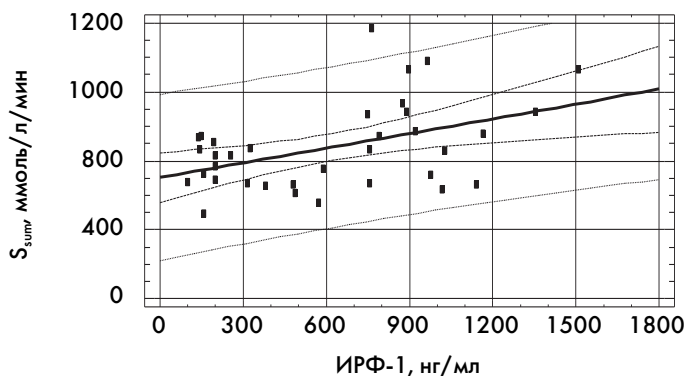


Рис. 2. Зависимость S_{sum} от концентрации ИРФ-1 в крови у больных соматотропиномой.

в пользу специфического влияния хронической гиперсоматотропинемии на динамику постпрандиального усвоения глюкозы.

Выявлено, что у больных группы 3 S_{sum} нелинейно ассоциируется с уровнем ПРЛ в крови ($r=0,41$; $P<0,05$), который определяет 17,2% ее варибельности ($R^2=17,2\%$). В этой группе также были получены статистически значимые подобные нелинейные ассоциации S_{0-30} , S_{30-60} , S_{60-90} , S_{90-120} с уровнем ПРЛ в крови ($r=0,42$; $P=0,03$),

($r=0,46$; $P=0,03$); ($r=0,51$; $P=0,02$) и ($r=0,38$; $P<0,05$) соответственно). Выявленные зависимости описывают особенности влияния гиперпролактинемии на постпрандиальное усвоение глюкозы у больных группы 3 и объясняют специфическое положение динамической кривой на рисунке 1.

Резюмируя полученные результаты, можно заключить, что независимо от гормональной активности аденомы гипофиза, у больных исследуемых групп наблюдается умеренная резистентность к инсулину (НОМА2-IR 1,88–2,38 у.е.). У больных акромегалией по сравнению с группой больных с избыточной массой тела и ожирением поддерживается значимо более высокий уровень гликемии натощак, не выходящий за пределы референтных значений, а гомеостаз глюкозы, в свою очередь, поддерживается за счет меньшего повышения секреторной активности β -клеток поджелудочной железы. Анализ усредненных S_{sum} показал, что больные акромегалией менее толерантны к нагрузке глюкозой, чем больные с пролактиномой. Динамика постпрандиального усвоения глюкозы у больных группы 1 линейно позитивно ассоциирована с концентрацией ИРФ-1 в крови.

Авторы декларируют отсутствие двойственности (конфликта) интересов в связи с данной рукописью.

Список литературы

- Holdaway IM, Rajasoorya RC, Gamble GD. Factors influencing mortality in acromegaly. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2004; 89(2): 667–674. DOI: <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2003-031199>
- Vex M, Abs R, T'Sjoen G, Mockel J, Velkeniers B, Muermans K, et al. AcroBel – the Belgian registry on acromegaly: a survey of the 'real-life' outcome in 418 acromegalic subjects. *European Journal of Endocrinology*. 2007; 157(4):399–409. DOI: <http://dx.doi.org/10.1530/eje-07-0358>
- Mestron A, Webb S, Astorga R, Benito P, Catala M, Gaztambe S, et al. Epidemiology, clinical characteristics, outcome, morbidity and mortality in acromegaly based on the Spanish Acromegaly Registry (Registro Espanol de Acromegalia, REA). *European Journal of Endocrinology*. 2004; 151(4):439–446. DOI: <http://dx.doi.org/10.1530/eje.0.1510439>
- Микитюк МР, Хижняк ОО, Сулима ТН. Особенности нарушений углеводного обмена у больных акромегалией. *Эндокринология*. 2012; 15(3): 248–254. [Mikityuk MR, Khizhnyak OO, Sulima TN. Osobennosti narusheniy uglevodnogo obmena u bol'nykh akromegaliev. *Endokrinologiya*. 2012; 15(3): 248–254.]
- Дедов ИИ, Молитвослова НН, Марова ЕИ. Акромегалия: патогенез, клиника, диагностика, дифференциальная диагностика, методы лечения. Пособие для врачей. Тверь: «Триада»; 2003. [Dedov II, Molitvoslova NN, Marova EI. Acromegaly: pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, differential diagnosis, treatment methods. Manual for physicians. Tver': «Triada»; 2003.]
- Марова ЕИ. Нейроэндокринология: клинические очерки. Ярославль: «ДИА-пресс»; 1999. 506 с. [Marova EI. Neuroendocrinology: clinical essays. Yaroslavl: "DIA-press"; 1999. 506 p.]
- Giustina A, Barkan A, Casanueva F, Cavagnini F, Frohman L, Ho K, et al. Criteria for Cure of Acromegaly: A Consensus Statement. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2000; 85(2): 526–529. DOI: <http://dx.doi.org/10.1210/jcem.85.2.6363>
- Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, Kleinberg DL, Montori VM, Schlechte JA, et al. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2011; 96(2): 273–288. DOI: <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2010-1692>
- Seltzer M, Allen W, Herron A, Brenna M; Insulin secretion in response to glycemic stimulus: relation of delayed initial release to carbohydrate intolerance in mild diabetes mellitus. *The Journal of Clinical Investigation*. 1967; 46(3):323–335. doi: <http://dx.doi.org/10.1172/JCI105534>
- Available from: www.dtu.ox.ac.uk/homacalculator/index.php
- Микитюк МР, Хижняк ОО, Сулима ТН. Особенности нарушений углеводного обмена у больных акромегалией. *Эндокринология*. 2012; 15(3): 248–254. [Mikityuk MR, Khizhnyak OO, Sulima TN. Osobennosti narusheniy uglevodnogo obmena u bol'nykh akromegaliev. *Endokrinologiya*. 2012; 15(3): 248–254.]

Микитюк Мирослава Ростиславовна

к.м.н., в.н.с. отделения возрастной эндокринологии, ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В.Я. Данилевского НАМН Украины», Харьков, Украина

E-mail: myroslavamk@mail.ru

Хижняк Оксана Олеговна

д.м.н., проф., зав. отделом клинической эндокринологии и отделения возрастной эндокринологии ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В.Я. Данилевского НАМН Украины», Харьков, Украина

Сулима Татьяна Нинеловна

к.б.н., н.с. отделения возрастной эндокринологии ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В.Я. Данилевского НАМН Украины», Харьков, Украина