

Состояние углеводного и липидного обмена при акромегалии

Е.И. Марова, Ю.Ю. Белова, А.Д. Деев*, Н.Н. Молитвословова

ГУ Эндокринологический научный центр РАМН (дир. — акад. РАН и РАМН И.И. Дедов)

*ГУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины МЗ РФ, Москва

Введение

Нарушения углеводного и липидного обмена являются одними из наиболее распространенных и клинически значимых нарушений метаболизма при акромегалии. По данным разных авторов патология углеводного обмена (УО) встречается у 24,0 — 77,0% [21, 27] больных, что, по некоторым сведениям, в 4,5 раза чаще, чем в общей популяции [27]. В настоящее время основным патогенетическим фактором, приводящим к нарушению толерантности к глюкозе при акромегалии, считается инсулинорезистентность [26, 34], однако механизмы, лежащие в основе инсулинорезистентности остаются неясными. В качестве возможных причин снижения чувствительности к инсулину изучаются непосредственное влияние гиперсекреции ГР и ИРФ-1, нарушения секреции гормонов жировой ткани (резистина, лептина, адипонектина) [35], роль дисфункции эндотелия. Интерес к этой проблеме обусловлен еще и тем, что инсулинорезистентность и компенсаторная гиперинсулинемия рассматриваются в настоящее время в качестве центральных компонентов метаболического сердечно-сосудистого синдрома [4, 10, 33].

Использование современных методов исследования привело к расширению представлений о характере дислипидемии при акромегалии. Появились данные о том, что у больных повышено содержание в крови атерогенного липопротеина (а), обнаружены нарушения в распределении субфракций липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) [36] и изменения физических свойств ЛПНП (более маленькие и/или плотные частицы ЛПНП по сравнению со здоровыми лицами) [12]. Twickler T. и соавт. [39] выявили у больных акромегалией в активной стадии более высокие по сравнению со здоровыми лицами уровни атерогенных постпрандиальных ремнантов липопротеинов (остатков липопротеинов, богатых апо-Е). Beentjes J. и соавт.

[14] получили данные, свидетельствующие о возможном нарушении обратного транспорта холестерина при этом заболевании.

Нарушения углеводного и липидного обмена при акромегалии имеют не только самостоятельное значение, но также ассоциируются с прогрессированием сердечно-сосудистой патологии. Нарушения УО сопровождаются увеличением уровня систолического, и особенно диастолического артериального давления у больных [25]. В свою очередь нарушения УО и артериальная гипертензия влияют на тяжесть поражения сердца [18]. В этом исследовании подгруппа больных акромегалией, страдающих гипертонией и сахарным диабетом (СД) имела самую высокую распространенность гипертрофии левого желудочка (84,6%), нарушений его диастолической (69,2%) и систолической функции в покое (53,9%) по сравнению с больными акромегалией с нарушенной толерантностью к глюкозе (НТГ) и нормальным УО. Известно, что дислипидемия и АГ способствуют развитию раннего атеросклероза, в том числе коронарных и мозговых артерий. По некоторым данным, смертность пациентов от цереброваскулярных болезней и ИБС в 3,3 раза выше, чем в популяции [24]. Однако не все авторы находят клинические доказательства интенсификации процессов атерогенеза при этом заболевании [19, 31].

Несмотря на прогресс в исследовании обмена веществ при акромегалии, некоторые проблемы остаются малоизученными. По-прежнему актуальны вопросы о зависимости нарушений углеводного и липидного обмена от длительности и активности акромегалии, особенностях дислипидемии, о взаимосвязях патологии липидного и углеводного обмена. Не установлены факторы, способствующие нарушению толерантности к глюкозе при этом заболевании. Все вышеперечисленное и обусловило выбор темы настоящего исследования.

Материал и методы

Дизайн: одномоментное (поперечное) исследование больных акромегалией с целью изучения особенностей состояния липидного и углеводного обмена.

Критерии включения: пациенты в активной стадии акромегалии — впервые выявленные и после различных видов лечения, не достигшие ремиссии, что доказывалось повышенным для данного возраста и пола содержанием в крови инсулиноподобного ростового фактора 1 (ИРФ-1) и/или отсутствием снижения суточного гормона роста (ГР) ниже 1 нг/мл на фоне стандартного перорального теста толерантности к глюкозе (ОГТТ) (ВОЗ, 1999 г.). Активность заболевания подтверждалась определением толщины мягких тканей стопы (в норме у мужчин не более 21, а у женщин — 20 мм) [5].

Критерии исключения: стадия ремиссии акромегалии (нормальный уровень ИРФ-1, концентрация ГР на фоне ОГТТ ниже 1 нг/мл, отсутствие клинических признаков активности).

Антропометрические исследования. Измерение длины тела проводилось ростометром РМ-2 (с погрешностью измерения не более 5 мм и возможностью измерения роста до 2000 мм). Масса тела определялась на электронных напольных весах Rowenta с точностью до 0,1 кг (с возможностью измерения веса до 160 кг). Рассчитывался индекс массы тела (ИМТ, кг/м²) по формуле: $\text{ИМТ} = \text{масса тела} / (\text{рост})^2$. Критерием нормальной массы тела считали значения ИМТ от 18,5 - 24,9 кг/м², избыточной массы — от 25 до 29,9 кг/м², ожирения II-III ст. — от 30 до 39,9 кг/м² и IV ст. ожирения — ≥ 40 кг/м² [3].

Биохимические исследования проводились в лаборатории клинической биохимии ЭНЦ РАМН (зав. лаб. - Ильин А.В.) на биохимическом анализаторе HITACHI 912 (Япония). Для изучения состояния УО пациентам выполнялся стандартный ОГТТ (ВОЗ, 1999 г.) с определением гликемии плазмы натощак (Глю 0) и через 2 ч (Глю 2) после нагрузки 75 г глюкозы. Результаты теста интерпретировались следующим образом: нормальная толерантность к глюкозе — Глю 0 < 6,1 ммоль/л, Глю 2 < 7,8 ммоль/л; НТГ — Глю 0 < 7,0 ммоль/л, 7,8 $\leq$ Глю 2 < 11,1 ммоль/л; нарушение гликемии натощак — 6,1 $\leq$ Глю 0 < 7,0 ммоль/л, Глю 2 < 7,8 ммоль/л; СД — Глю 0 $\geq$ 7,0, Глю 2 $\geq$ 11,1 ммоль/л.

Анализ липидного спектра [определение общего холестерина (ОХС), ЛПНП, липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), триглицеридов (ТГ) натощак] проводился прямым количественным энзиматическим калориметрическим методом с использованием реактивов фирмы «Roche». Нормальными считались значения ОХС от 3,3 до 5,2 ммоль/л, ТГ — от 0,45 до 1,86 ммоль/л, ЛПНП — от 0 до 3,9 ммоль/л, ЛПВП — $\geq 1,0$ ммоль/л. Для изучения атерогенных свойств сывотки определялся коэффициент атерогенности (Ка) по формуле: $\text{Ка} = (\text{ОХС} - \text{ЛПВП}) / \text{ЛПВП}$ [7, 9].

Гормональные исследования выполнялись в лаборатории биохимической эндокринологии и гормонального анализа ЭНЦ РАМН (руководитель — д.м.н., проф. Н.П. Гончаров). Для определения активности акромегалии исследовались базальный уровень ГР, се-

креция ГР на фоне ОГТТ, концентрация ИРФ-1 в крови натощак. Концентрация ГР в сыворотке определялась радиоиммунологическим методом (РИА) и методом флюоресцентного иммуноанализа с разрешением по времени (DELFA). Уровень ИРФ-1 в сыворотке анализировался высокочувствительным (минимальное определяемое значение 0,01 нг/мл) иммуноферментным набором DSL-10-2800 без экстракции, представляющим собой двухшаговый анализ «сэндвичевого» типа. Концентрации иммунореактивного инсулина (ИРИ) и С-пептида в сыворотке определялись методом РИА. Нормальные значения ИРИ натощак: 3,0-25,0 мкЕд/мл [ИБОХ (Беларусь)], 2,1-30,8 мкЕд/мл [«Labodia» (Швейцария)]. Нормальные значения С-пептида натощак: 0,28 — 1,32 пмоль/мл [«Labodia» (Швейцария)], 1,1-3,2 нг/мл [«Immunotech» (Чешская республика)]. Коэффициенты пересчета в пмоль/л: ИРИ (мкЕд/мл) $\times 7,175$ = ИРИ (пмоль/л); С-пептид (пмоль/мл) $\times 1000$ = С-пептид (пмоль/л); С-пептид (нг/мл) $\times 331,0$ = С-пептид (пмоль/л). Для оценки чувствительности тканей к инсулину рассчитывался индекс инсулинорезистентности (ИИР) по формуле: $\text{ИИР} = [\text{гликемия натощак (ммоль/л)} \times \text{ИРИ натощак (мкЕд/мл)}] / 22,5$ [30].

Для изучения параметров углеводного и липидного обмена у больных акромегалией по сравнению со здоровыми лицами обследована группа из 10 здоровых женщин в возрасте от 32 до 47 лет с нормальным УО, функцией щитовидной железы и репродуктивной системы.

Ввод данных, их редактирование и статистический анализ осуществлялись в системе статистического анализа данных и извлечения информации SAS (Statistical Analysis System) (SAS/STAT User's Guide, Version 6, 1990). Описательные числовые характеристики исследуемых переменных: средние, частоты, стандартные отклонения и стандартные ошибки получались с помощью процедур PROC SUMMARY, PROC UNIVARIATE, PROC FREQ. Полученные данные представлены (если не оговорено особо) в виде средних арифметических значений и стандартных отклонений от среднего ($M \pm SD$), а также в виде средних наименьших квадратов и стандартных ошибок средних наименьших квадратов ($LSMEAN \pm SE$ LSMEAN). Статистическая значимость различий между группами по количественным признакам определялась с помощью однофакторного дисперсионного анализа, по качественным признакам — с использованием критерия хи-квадрат (χ^2). Корреляционный анализ проводился методом ранговой корреляции по Спирмену. Уровнем статистической значимости считали $p < 0,05$. В некоторых случаях обобщенный дисперсионно-ковариационный анализ и отбор информативных признаков проводился с помощью процедур PROC GLM и PROC REG.

Результаты и обсуждение

Обследовано 56 больных акромегалией в возрасте от 26 до 68 лет (средний возраст $47,6 \pm 9,7$ лет). Среди них 11 мужчин и 45 женщин, с длительностью заболевания от 4 месяцев до 21 года [медиана 8,0 (5,0;15,0) лет]. В момент обследования все больные находились в активной стадии акромегалии. Уровни ГР на 0 — 30 —

60 – 90 – 120 минутах (на фоне ОГТТ) чаще всего колебались от 8 до 30 нг/мл, достигая у двух пациентов величины от 100 до 226 нг/мл. Содержание ИРФ-1 варьировало от 120,1 до 1406,0 нг/мл (683,9 ± 232,9 нг/мл). Толщина мягких тканей стопы составляла от 22 до 38 мм (26,4 ± 3,9 мм).

В зависимости от предшествовавшего лечения пациенты распределялись следующим образом: впервые выявленная акромегалия – 31, хирургическое лечение – 11, консервативное лечение (монотерапия) – 6, облечение протоновым пучком – 4, гамма-терапия – 2, комбинированное лечение – 2 больных. Большинство больных находилось в эутиреоидном состоянии или в состоянии компенсации имевшихся функциональных нарушений щитовидной железы (за исключением пациентки с впервые выявленным манифестным тиреотоксикозом легкой степени тяжести).

Клиническое обследование показало, что только 11% больных имели нормальную массу тела согласно принятой в настоящее время классификации ВОЗ [3]. ИМТ ≥ 25 кг/м² регистрировался у 89%, ИМТ ≥ 30 кг/м² – у 48% лиц. Полученные нами результаты совпадают с данными Ezzat S. и соавт. [20], согласно которым избыточный вес отмечался приблизительно у 3/4 из 500 обследованных ими пациентов с акромегалией.

Согласно результатам ОГТТ уровень гликемии натощак у обследованных в среднем составлял 5,6 ± 1,3 ммоль/л (от 3,3 до 8,2 ммоль/л), через 2 ч после нагрузки глюкозой – 6,9 ± 3,5 ммоль/л (от 5,0 до 18,2 ммоль/л). На основании полученных данных больные были разделены на 2 группы: пациенты с нормальным УО – 37/56 (66%) и пациенты с нарушенным УО – 19/56 (34%) (в том числе лица с СД – 23%, с гипергликемией натощак – 9%, с НТГ – 2%). Нарушения УО выявлялись у 17 из 45 женщин и у 2 из 11 мужчин (p=н.д.). Таким образом, распространенность нарушений УО в обследованной группе не зависела от пола.

Среди тринадцати больных акромегалией с СД, семеро получали лечение пероральными сахароснижающими препаратами, одна пациентка находилась на инсулинотерапии, и в пяти случаях СД был выявлен впервые. Несмотря на высокий уровень гликемии у некоторых пациентов с СД (в том числе у лиц с впервые выявленным СД), больные не предъявляли характерных для декомпенсации заболевания жалоб. Лишь пациентка, получавшая инсулинотерапию, у которой диабет отличался лабильным течением, жаловалась на сильную слабость, снижение массы тела, сухость во рту, жажду и полиурию. Нарушения толерантности к глюкозе и гипергликемия натощак клинически никак не проявлялись и были случайными лабораторными находками.

Анализ наследственности и анамнеза обследованных лиц не выявил каких-либо особенностей, которые могли бы объяснить причины манифестации у них нарушений УО. Наследственная предрасположенность к СД среди обследованных встречалась редко (всего в трех случаях): у двоих пациентов с нарушенным УО и у одного – в группе больных с нормальным УО (p=н.д.). Не было выявлено также взаимосвязи между развитием нарушений УО и началом акромегалии.

Таблица 1

Содержание С-пептида и ИРИ натощак в крови у больных акромегалией в активной стадии заболевания
(в % от верхней границы лабораторной нормы)

	С-пеп, %	ИРИ, %
M±SD	125,0±72,6	103,4±71,9
Me (25;75)	96,6 (71,2; 146,1)	84,5 (48,6; 144,1)
min-max	30,3-310,6	4,0-384,0

Таблица 2

Зависимость уровней гликемии, С-пептида и ИРИ от клинико-метаболических характеристик у больных акромегалией в активной стадии заболевания

Показатель	Фактор	Козфф.корреляции Спирмена (r _s)	Значимость (p=)
Глю 0	Глю 2	0,66	0,0001
С-пеп%	ИРИ%	0,63	0,0001
	ИМТ	0,50	0,0005
ИРИ%	С-пеп%	0,63	0,0001
	ИРФ-1	0,51	0,0007
	ИМТ	0,44	0,002
	Возраст	-0,44	0,002
	Дл. болезни	-0,32	0,03
	ГРmean	0,29	<0,05

Следует отметить, что одна пациентка связывала развившийся у нее диабет с регулярными инъекциями сандостатина (100 мкг 3 раза в день в течение трех лет), при этом нарушения УО легко компенсировались приемом 1 т. диабетона в сутки. Возможность нарушения толерантности к глюкозе у больных акромегалией на фоне приема аналогов соматостатина описывается и другими авторами [13].

Изучение инсулиносекреторной функции позволило выявить у ряда больных гипер-С-пептидемию (42%) и гиперинсулинемию натощак (44%) (относительно лабораторной нормы), что свидетельствует, в частности, о высокой функциональной активности островков поджелудочной железы. У некоторых пациентов содержание этих гормонов более чем в три раза превышало верхние границы нормальных значений (табл. 1). Низких концентраций С-пептида, то есть признаков абсолютной недостаточности инсулина не было зарегистрировано ни в одном случае.

При корреляционном анализе были получены следующие результаты (табл. 2). Выявлено, что уровни тощачковой (Глю 0) и постпрандиальной гликемии (Глю 2) тесно коррелировали между собой, но не зависели от возраста, массы тела, а также от длительности и активности акромегалии (концентрации ГР и ИРФ-1). Это означает, что степень гипертрофии островков и повышения уровня ИРФ-1 в крови (также как длительность акромегалии) не являлись факторами, оп-

ределяющими глубину нарушений УО (гипергликемия натощак, НТГ или СД). Эти данные в основном согласуются с результатами Biering H. и соавт. [16].

Обращает на себя внимание также отсутствие корреляций между уровнями гликемии с одной стороны и концентрациями С-пептида и ИРИ с другой [32]. Эти данные свидетельствуют о том, что у больных с различной толерантностью к глюкозе могли определяться сходные уровни этих гормонов, а также о том, что инсулиносекреторная функция островков поджелудочной железы, вероятно, не являлась решающей в определении статуса толерантности к глюкозе у обследованных лиц. Эти результаты нашли подтверждение при дальнейшем анализе, который показал, что повышенное содержание С-пептида и/или ИРИ натощак отмечалось как у пациентов с нарушенным (71%), так и с нормальным УО (52%, $p=0,33$).

Согласно таблице 2, концентрации С-пептида и ИРИ натощак тесно коррелировали между собой. Эти данные указывают на то, что уровень ИРИ у обследованных лиц с большой степенью достоверности отражал количество «истинного», секретируемого в организме инсулина. Степень гиперинсулинемии положительно коррелировала с ИРФ-1 и ГР. Таким образом, наблюдаемая у больных гиперинсулинемия натощак была фактически обусловлена наличием акромегалии, и чем выше была активность заболевания, тем более высокие уровни ИРИ определялись у больных. Концентрация ИРИ натощак уменьшалась с возрастом и с увеличением длительности заболевания, что может свидетельствовать о функциональных нарушениях инсулиносекреторных клеток по мере прогрессирования акромегалии и вследствие возрастных изменений ткани поджелудочной железы.

Для анализа закономерностей секреции С-пептида и инсулина, а также для лучшего понимания возможных механизмов нарушения УО при акромегалии мы определили у больных отношение С-пептид/ИРИ натощак. С этой целью концентрации С-пептида и ИРИ, измеренные разными методами, были приведены к общим единицам измерения. Согласно полученным данным содержание С-пептида натощак у обследованных больных составляло $1379,8 \pm 895,0$ пмоль/л (от 460,0 до 4000 пмоль/л), а ИРИ — $188,0 \pm 124,1$ пмоль/л (от 9,3 до 688,8 пмоль/л). В норме С-пептид и инсулин секретируются поджелудочной железой в эквимольном соотношении, то есть 1:1 [6; 7]. Поскольку время полужизни циркулирующего инсулина короче С-пептида, то в крови отношение С-пептид/ИРИ увеличивается и составляет, по мнению большинства авторов 5:1 (по некоторым данным от 3:1 до 7:1). Среднее значение этого показателя у обследованных лиц составило $10,8 \pm 14,1$ (от 2,7 до 78,1); медиана 7,2 (5,4; 10,8). Таким образом, у большинства больных (54%) выявлялось высокое отношение С-пептид/ИРИ натощак (более 7:1), что свидетельствует об ускоренном метаболическом клиренсе инсулина при акромегалии [2]. У шести пациентов отмечено сниженное отношение С-пептид/ИРИ (менее 4:1). Уменьшение отношения С-пеп/ИРИ может быть связано либо с тяжелым поражением печени и почек, что приводит к замедлению

метаболического клиренса инсулина (чего у обследованных больных не отмечалось), либо с присутствием в крови больных субстанций, обладающих перекрестной иммунореактивностью с инсулином (в частности, проинсулина). Установлено, что в норме около 2-4% секретируемого из β -клеток ИРИ приходится на проинсулин и его интермедиатные (промежуточные) формы. Поскольку скорость деградации и клиренс проинсулина и его интермедиатных форм ниже, чем инсулина, то в крови эти формы составляют уже 10-40% от всего циркулирующего ИРИ [1]. При акромегалии, если происходит ускоренная деградация инсулина, это соотношение может быть еще большим. Таким образом, можно предположить, что в случае снижения отношения С-пеп/ИРИ, концентрация ИРИ складывается из интактного инсулина и большого количества проинсулина и его интермедиатных форм, то есть у больных отмечается аномально высокое отношение проинсулин/инсулин. Эти данные согласуются с результатами, полученными Gama R. и соавт. [22], а также Молитвослововой Н.Н. [8], обнаружившей в своей работе прирост иммунореактивности инсулина у больных акромегалией при обработке их сывороток инсулинспецифической протеазой, расщепляющей проинсулин. Существует мнение, что увеличение в крови отношения проинсулин/инсулин отражает высокую потребность организма в инсулине, такую, что для ликвидации его дефицита происходит высвобождение содержимого даже незрелых гранул β -клеток, богатых проинсулином [1]. Анализ зависимости степени нарушений УО от величины отношения С-пептид/ИРИ натощак показал, что статус толерантности к глюкозе у обследованных лиц не зависел от этого отношения.

Интересны данные о содержании С-пептида и ИРИ натощак у больных акромегалией с СД. Известно, что препараты сульфонилмочевины, применяемые для лечения СД, стимулируют секрецию инсулина поджелудочной железой, что приводит к увеличению концентрации С-пептида в крови. Однако, согласно нашим данным, гипер-С-пептидемия натощак выявлялась у больных акромегалией независимо от состояния УО (в т. ч. у больных с впервые выявленным СД). У пациентки с СД, находившейся на инсулинотерапии, также была выявлена удовлетворительная остаточная секреция С-пептида, что свидетельствует о достаточном уровне эндогенного инсулина в организме. Учитывая эти факты, можно предположить, что в ряде случаев препараты сульфонилмочевины и инсулинотерапия при акромегалии назначаются без достаточных оснований. В частности, лабильное течение СД и декомпенсация заболевания у пациентки, получающей инсулинотерапию, вероятно, могли быть следствием неадекватно проводимого лечения, некомплаентности или недостаточной обученности больной, а не возникшего абсолютного дефицита инсулина.

Изучая клинические особенности больных акромегалией с нормальным и нарушенным УО, мы получили следующие данные (табл. 3). Из таблицы видно, что пациенты с различной толерантностью к глюкозе не отличались между собой по возрасту, длительности и

активности заболевания, что частично совпадает с данными Молитвослововой Н.Н. [8], а также (кроме данных о возрасте) Biering Н. и соавт. [16] и Colao А. и соавт. [18]. При этом больные акромегалией с нарушенным УО имели более высокий ИМТ, чем больные акромегалией с нормальным УО. Это может свидетельствовать о наличии нелинейной зависимости между уровнями гликемии и массой тела пациентов. Таким образом, можно предполагать, что увеличение веса у больных акромегалией является фактором, способствующим возникновению нарушений толерантности к глюкозе.

Обращает на себя внимание также более высокий уровень С-пептида и ИРИ натощак в крови у больных акромегалией с нарушенным УО. Очевидно, это являлось следствием того, что больные с нарушенным УО имели более высокую массу тела, поскольку концентрации С-пептида и инсулина положительно коррелировали с ИМТ (но не с уровнями гликемии) (табл. 2). Гипер-С-пептидемия и гиперинсулинемия у лиц с избыточной массой тела и нарушенным УО, вероятно, носит компенсаторный характер и свидетельствует о снижении чувствительности тканей к инсулину. Действительно, индекс инсулинорезистентности (ИИР) [30], позволяющий косвенно судить о чувствительности к инсулину, у больных с нарушенным УО был статистически значимо выше, чем у пациентов с нормальным УО. Следует отметить, что компенсаторная гиперинсулинемия в свою очередь может способствовать нарастанию массы тела вследствие анаболического эффекта этого гормона.

Сравнение больных акромегалией женщин (средний возраст 48,6±9,5 лет) со здоровыми женщинами [средний возраст 39,9±4,5 лет ($p=0,007$)] по содержанию С-пептида, ИРИ натощак и чувствительности к инсулину показало, что уровень С-пептида у пациентов (как с нормальным, так и с нарушенным УО) был статистически значимо выше, чем в контрольной группе [17, 37] (рис. 1). Уровень исходной инсулинемии по сравнению со здоровыми женщинами был статистически значимо выше только в группе пациенток с нарушенным УО (рис. 1). Больные акромегалией женщины с нарушенным УО характеризовались самыми высокими значениями индекса инсулинорезистентности (15,3±2,3) по сравнению с пациентками с нормальным УО (5,2±0,6, $p<0,0001$) и здоровыми женщинами (3,2±0,4, $p<0,0001$).

Нарушения липидного спектра (по сравнению с лабораторной нормой) были выявлены у 45% обследованных лиц. Гиперхолестеринемия натощак ($>5,2$ ммоль/л) выявлялась в 39%, гипертриглицеридемия натощак ($>1,86$ ммоль/л) – в 18%, повышенное содержание ЛПНП ($>3,9$ ммоль/л) – в 20%, снижение концентрации ЛПВП ($<1,0$ ммоль/л) – в 11% случаев. Чаще всего выявлялось изолированное повышение уровня ОХС (32%), а также Па (28%), Пв (16%) и IV (12%) типы дислипидотемий (по ВОЗ).

Корреляционный анализ показал, что сывороточные концентрации липидов у обследованных больных тесно коррелировали между собой, но не зависели от массы тела, длительности и активности акромегалии.

Таблица 3

Сравнительная клинико-метаболическая характеристика больных акромегалией с нормальным и нарушенным УО (LSMEAN±SE LSMEAN)*

Параметр	НОР-УО (n=37)	ПАТ-УО (n=19)	Значимость различий	Ед.
Возраст	45,6±1,8	47,2±2,6	Н.д.	годы
Длит. болезни	9,3±1,2	9,9±1,6	Н.д.	годы
ИМТ	28,9±1,1	32,8±1,6	$p=0,03$	кг/м ²
ГР 0	28,7±5,5	18,2±7,8	Н.д.	нг/мл
ГРmean	30,7±6,1	15,4±8,7	Н.д.	нг/мл
ИРФ-1	649,7±62,2	677,5±67,4	Н.д.	нг/мл
Глю0	4,9±0,1	7,1±0,2	$p=0,0001$	ммоль/л
Глю2	4,9±0,4	10,3±0,6	$p=0,0001$	ммоль/л
ИРИ%	80,2±14,7	137,0±19,5	$p=0,005$	%
С-пеп%	103,2±16,8	153,7±22,4	$p=0,03$	%
С-пеп/ИРИ	10,7±2,1	10,9±3,7	Н.д.	у.е
ИИР	5,1±0,6	15,8±2,3	$p<0,0001$	у.е.

Примечание: * - LSMEAN – среднее значение параметра с поправкой на пол, SE LSMEAN – стандартная ошибка поправленного на пол среднего, НОР-УО – пациенты с нормальным УО, ПАТ-УО – пациенты с нарушенным УО, ГР 0 – уровень ГР натощак, ГРmean – средний уровень ГР на фоне ОГТТ, Глю0 – гликемия натощак, Глю 2 – уровень гликемии через 2 ч после нагрузки глюкозой.

Полученные нами результаты совпадают с данными Tsuchiya Н. и соавт. [38], которые также не отмечали корреляции циркулирующих липидов при акромегалии с уровнями ГР и ИРФ-1.

В последнее время появились сообщения о том, что высокий уровень С-пептида (натощак) может рассматриваться как фактор высокого риска сердечно-сосудистых осложнений у больных метаболическим синдромом [23]. В этой работе авторы выявили, что концентрация С-пептида у пациентов статистически значимо положительно коррелировала с содержанием в крови ТГ и рядом атерогенных индексов. Однако, в отличие от Naban Р. и соавт. [23] нам не удалось выявить положительную корреляцию С-пептида с концентрациями атерогенных липидов у больных акромегалией, что было бы весьма актуально, учитывая высокую распространенность повышенного содержания С-пептида среди обследованных лиц (42%). Таким образом, роль гипер-С-пептидемии как возможного маркера высокого риска атеросклеротического поражения сердечно-сосудистой системы при акромегалии представляется не вполне ясной и нуждается в дальнейшем изучении.

Установлено, что уровни ОХС, ЛПНП и ЛПВП у больных статистически значимо положительно коррелировали с возрастом, а содержание ТГ – с постпрандиальной гликемией ($r_s=0,27$, $p<0,05$) и инсулинемией ($r_s=0,3$, $p<0,05$) натощак. Эти данные не совпадают с результатами Tsuchiya Н. и соавт. [38], которые не обнаружили корреляции ТГ с гликемией и инсулинемией при акромегалии.

Больные акромегалией с нормальным и нарушенным УО не отличались между собой по частоте нару-

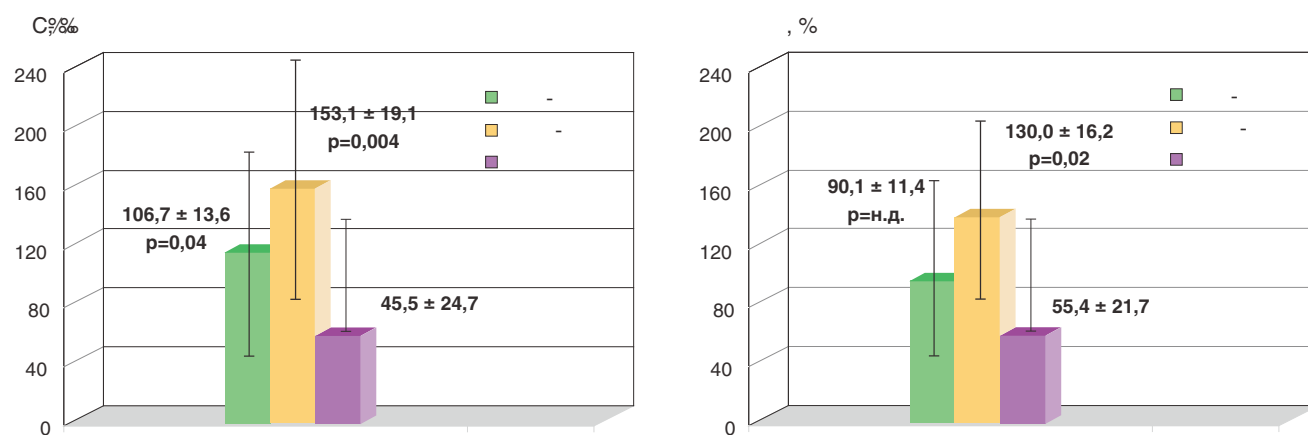


Рис. 1. Содержание С-пептида и ИРИ натощак у пациенток с нормальным и нарушенным УО и здоровых женщин (LSMEAN±SE LSMEAN)* (верхняя граница нормальных значений – 100%)

Примечание: * - LSMEAN – среднее значение параметра с поправкой на возраст и массу тела, SE LSMEAN – стандартная ошибка среднего, поправленного на возраст и массу тела, НОР-УО – пациентки с нормальным УО, ПАТ-УО – пациентки с нарушенным УО (с СД, НТГ и гипергликемией натощак).

шений липидного профиля и особенностям липидного спектра, за исключением тенденции к более высокому уровню ТГ у лиц с нарушенным УО ($1,54 \pm 0,17$ против $1,25 \pm 0,12$ ммоль/л, $p=0,12$). Это обстоятельство также как положительная корреляция уровней ТГ с постпрандиальной гликемией свидетельствуют о том, что сопутствующие нарушения УО при акромегалии способствуют усугублению гипертриглицеридемии у больных [11]. Таким образом, полученные нами результаты согласуются с данными исследователей, указывающих, что повышение уровня ТГ – одно из характерных нарушений липидного спектра при акромегалии [15; 28].

Больные акромегалией женщины с нормальным ($n=28$) и нарушенным УО ($n=17$) также не отличались друг от друга, а также от здоровых женщин ($n=10$) по уровням ОХС, ЛПНП и ЛПВП, что частично совпадает с данными Tsuchiya H. и соавт. [38] и Maldonado C. и соавт. [29]. Однако содержание ТГ натощак у пациенток (как с нормальным, так и с нарушенным УО) было значительно выше, чем в контрольной группе. Кроме того, концентрация ТГ у больных акромегалией женщин с нарушенным УО была значительно выше, чем у пациенток с нормальной толерантностью к глюкозе ($p \sim 0,1$) (рис. 2).

Для изучения атерогенных свойств сыворотки у всех обследованных больных был определен коэффициент атерогенности (Ка). Среднее значение этого показателя в обследованной группе составило $3,2 \pm 0,9$ (от 1,6 до 5,7). У 21% пациентов значение Ка было более 4,0, что указывает на высокую вероятность развития атеросклероза и ИБС [7]. Таким образом, из 25/56 (45%) больных с различными нарушениями липидного спектра, высокий атерогенный потенциал сыворотки крови был выявлен у 12/56 пациентов (21%). Среди этих 12 больных было 5 мужчин в возрасте от 39 до 60

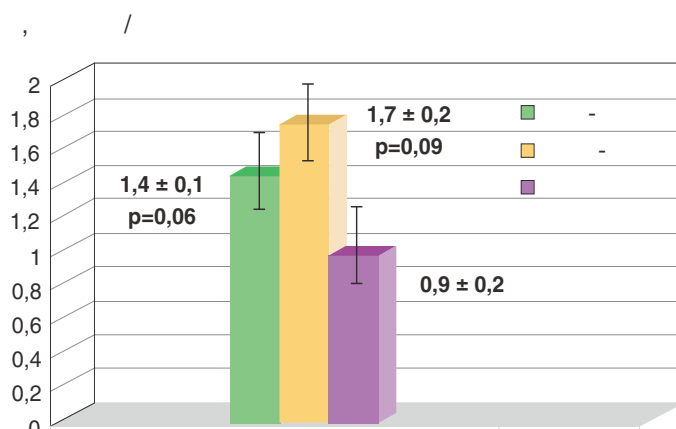


Рис. 2. Уровень ТГ натощак у больных акромегалией женщин с нормальным и нарушенным УО и здоровых женщин (LSMEAN±SE LSMEAN*)

Примечание: * - LSMEAN – среднее значение параметра с поправкой на возраст и массу тела, SE LSMEAN – стандартная ошибка среднего, поправленного на возраст и массу тела, НОР-УО – пациентки с нормальным УО, ПАТ-УО – пациентки с нарушенным УО (с СД, НТГ и гипергликемией натощак).

лет и 7 женщин в возрасте от 42 до 63 лет, четверо из которых страдали СД.

Таким образом, проведенное исследование выявило у значительного количества больных акромегалией в активной стадии заболевания метаболические нарушения (нарушения УО, дислипидемию, гипер-С-пептидемию и гиперинсулинемию натощак). Полученные данные поддерживают представление об акромегалии как о тяжелом нейроэндокринном заболевании, сопровождающемся значительными метаболическими сдвигами, которые особенно выражены у лиц с нарушенным УО, избыточной массой тела, а также высокой активностью акромегалии (гиперинсулинемия).

Выводы

1. Нарушения углеводного обмена обнаружены у 34% обследованных больных независимо от пола, возраста, наследственной предрасположенности к сахарному диабету, длительности и активности акромегалии. Установлены нарушения секреции С-пептида и инсулина натошак: гипер-С-пептидемия — в 42%, гиперинсулинемия — в 44%, высокое отношение С-пептид/ИРИ, указывающее на ускоренный клиренс инсулина — в 54% случаев.

2. Индекс инсулинорезистентности у больных ак-

ромегалией женщин с нарушенным углеводным обменом статистически значимо выше по сравнению с пациентками с нормальной толерантностью к глюкозе и здоровыми женщинами.

3. Нарушения липидного обмена выявлены у 45% больных акромегалией, у 21% из них обнаружен высокий коэффициент атерогенности сыворотки. Уровень триглицеридов у женщин с нарушенным углеводным обменом значительно выше, чем у пациенток с нормальной толерантностью к глюкозе и здоровых женщин.

Л и т е р а т у р а

1. Балаболкин М.И. Диабетология. — М.: Медицина, 2000. — 672 с.
2. Балаболкин М.И. Эндокринология. — М.: Универсум паблишинг, 1998. — 584 с.
3. Болезни органов эндокринной системы: Руководство для врачей/ Дедов И.И., Балаболкин М.И., Марова Е.И. и др. Под ред. акад. РАМН И.И. Дедова. — М.: Медицина, 2000а. — 568с.
4. Бутрова С.А. Метаболический синдром: патогенез, клиника, диагностика, подходы к лечению // Русский медицинский журнал. — 2001. — Т. 9. — № 2—С. 56–60.
5. Дедов И.И., Молитвослова Н.Н., Марова Е.И. Акромегалия: патогенез, клиника, диагностика, дифференциальная диагностика, методы лечения. Пособие для врачей. — Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2003. — 40 с.
6. Долгов В., Морозова В., Марцишевская Р. и др. Клинико-диагностическое значение лабораторных показателей. — М.: «Лабинформ», «Центр». —1995.— 224 с.
7. Медведев В.В., Волчек Ю.З. Клиническая лабораторная диагностика: Справочник для врачей / Под ред. В.А. Яковлева. — СПб.: Гиппократ, 1997. — 208 с.
8. Молитвослова Н.Н. Роль соматотропина и гормонов поджелудочной железы в генезе нарушений углеводного обмена при акромегалии: Дис. канд. мед. наук. — М., 1983.
9. Перова Н.В. Место диагностики атерогенных дислипидотемий в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний // Сердце. — 2002. — Т. 1. — № 3 — С. 126 — 127.
10. Abbasi F., Brown B.W.Jr., Lamendola C. et al. Relationship between obesity, insulin resistance, and coronary heart disease risk // J. Am. Coll. Cardiol. — 2002. — Vol. 40, №5. — P. 937-943.
11. Akazawa S., Yamasaki H., Yamaguchi Y., Nagataki S. Atherosclerosis and endocrine disorders // Nippon. Rinsho. — 1993. — Vol. 51, №8. — P. 2190-2194.
12. Arosio M., Sartore G., Rossi C. et al. LDL physical properties, lipoprotein and Lp(a) levels in acromegalic patients. Effects of octreotide therapy. Italian Multicenter Octreotide Study Group // Atherosclerosis. — 2000. — Vol. 151, № 2. — P. 551-557.
13. Ayuk J., Stewart S.E., Stewart P.M., Sheppard M.C. Long-term safety and efficacy of depot long-acting somatostatin analogs for the treatment of acromegaly // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2002. — Vol. 87, №9. — P. 4142-4146.
14. Beentjes J., van Tol A., Sluiter W. Dullaart R. Low plasma lecithin:cholesterol acyltransferase and lipid transfer protein activities in growth hormone deficient and acromegalic men: role in altered high density lipoproteins // Atherosclerosis. — 2000. — Vol. 153, № 2. — P. 491-498.
15. Beentjes J., van Tol A., Sluiter W. Dullaart R. Low plasma lecithin:cholesterol acyltransferase and lipid transfer protein activities in growth hormone deficient and acromegalic men: role in altered high density lipoproteins // Atherosclerosis. — 2000. — Vol. 153, № 2. — P. 491-498.
16. Biering H., Knappe G., Gerl H., Lochs H. Prevalence of diabetes in acromegaly and Cushing syndrome // Acta Med. Austriaca. — 2000. — Vol. 27, №1. — P. 27-31.
17. Capiello V., Ronchi C., Morpurgo P.S. et al. Circulating ghrelin levels in basal conditions and during glucose tolerance test in acromegalic patients // Eur. J. Endocrinol. — 2002. — Vol. 147, № 2. — P. 189-194.
18. Colao A., Baldelli R., Marzullo P. et al. Systemic hypertension and impaired glucose tolerance are independently correlated to the severity of the acromegalic cardiomyopathy // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2000a. — Vol. 85, № 1. — P. 193-199.
19. Colao A., Spiezia S., Cerbone G. et al. Increased arterial intima-media thickness by B-M mode echodoppler ultrasonography in acromegaly // Clin. Endocrinol. (Oxf). — 2001c. — Vol. 54, № 4. — P. 515-524.
20. Ezzat S., Forster M., Berchtold P. et al. Clinical and biochemical features in 500 patients // Medicine (Baltimore). — 1994. — Vol. 73, № 5. — P. 233-240.
21. Fukuda I., Hizuka N., Murakami Y. et al. Clinical features and therapeutic outcomes of 65 patients with acromegaly at Tokyo Women's Medical University // Intern. Med. — 2001. — Vol. 40, №10. — P. 987-992.
22. Gama R., Teale J.D., Wright J. et al. Hyperproinsulinaemia in acromegaly: evidence for abnormal pancreatic beta-cell function? // Ann. Clin. Biochem. — 1997. — Vol. 34, № 6. — P. 627-631.
23. Haban P., Simoncic R., Zidekova E., Ozdin L. Role of fasting serum C-peptide as a predictor of cardiovascular risk associated with the metabolic X-syndrome // Med. Sci. Monit. — 2002. — Vol. 8, №3. — CR. 175-179.
24. Harris A. Acromegaly and its management. — Philadelphia, USA: Lippincott Raven Publishers, 1996. — P. 175.
25. Jaffrain-Rea M., Moroni C., Baldelli R. et al. Relationship between blood pressure and glucose tolerance in acromegaly // Clin. Endocrinol. (Oxf). — 2001. — Vol. 54, № 2. — P. 189-195.
26. Kasayama S., Otsuki M., Takagi M. et al. Impaired beta-cell function in the presence of reduced insulin sensitivity determines glucose tolerance status in acromegalic patients // Clin. Endocrinol. (Oxf). — 2000. — Vol. 52, № 5. — P. 549-555.
27. Kreze A., Kreze-Spirova E., Mikulecky M. Risk factors for glucose intolerance in active acromegaly // Braz. J. Med. Biol. Res. — 2001. — Vol. 34, №11. — P. 1429-1433.
28. Landin-Wilhelmsen K., Tengborn L., Wilhelmsen L., Bengtsson B. Elevated fibrinogen levels decrease following treatment of acromegaly // Clin. Endocrinol. (Oxf). — 1997. — Vol. 46, №1. — P. 69-74.
29. Maldonado G., Escobar-Morreale H., Ortega H. et al. Effects of normalization of GH hypersecretion on lipoprotein(a) and other lipoprotein serum levels in acromegaly // Clin. Endocrinol. (Oxf). — 2000. — Vol. 53, № 3. — P. 313-319.
30. Matthews D.R., Hosker J.P., Rudenski A.S. et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man // Diabetologia. — 1985. — Vol. 28, №7. — P. 412-419.
31. Otsuki M., Kasayama S., Yamamoto H. et al. Characterization of premature atherosclerosis of carotid arteries in acromegalic patients // Clin. Endocrinol. (Oxf). — 2001. — Vol. 54, № 6. — P. 791-796.
32. Piniewska-Hulas D., Lewandowski Z., Kasperska-Dworak A., Bonicki W. Relationship between fasting glycemia, serum peptide C, insulin, growth hormone and plasma glucagon in acromegaly // Pol. Arch. Med. Wewn. — 1996. — Vol.95, № 6. — P. 524-533.
33. Reaven G. Insulin resistance, hypertension, and coronary heart disease. // J. Clin. Hypertens. (Greenwich). — 2003. — Vol. 5, №4. — P. 269-74.
34. Rose D., Clemmons D. Growth hormone receptor antagonist improves insulin resistance in acromegaly // Growth Horm. IGF Res. — 2002. — Vol. 12, № 6. — P. 418-424.
35. Silha J.V., Krsek M., Hana V. et al. Perturbations in adiponectin, leptin and resistin levels in acromegaly: lack of correlation with insulin resistance // Clin. Endocrinol. (Oxf). — 2003. — Vol. 58, № 6. — P. 736-742.
36. Tan K., Shiu S., Janus E., Lam K. LDL subfractions in acromegaly: relation to growth hormone and insulin-like growth factor-I // Atherosclerosis. — 1997. — Vol. 129, № 1. — P. 59-65.
37. Tsai J., Zorrilla L., Jacob K. et al. Nocturnal monitoring of growth hormone, insulin, C-peptide, and glucose in patients with acromegaly // Am. J. Med. Sci. — 1996. — Vol. 311, №6. — P. 281-285.
38. Tsuchiya H., Onishi T., Mogami H., Iida M. Lipid metabolism in acromegalic patients before and after selective pituitary adenomectomy // Endocrinol. Jpn. — 1990. — Vol. 37, №6. — P. 797-807.
39. Twickler T., Dallinga-Thie G., Zelissen P. et al. The atherogenic plasma remnant-like particle cholesterol concentration is increased in the fasting and postprandial state in active acromegalic patients // Clin. Endocrinol. (Oxf). — 2001. — Vol. 55, №1. P. 69-75.