

*На правах рукописи*

**Мачехина Любовь Викторовна**

**РОЛЬ ИНКРЕТИНОВОЙ СИСТЕМЫ В РАЗВИТИИ СИНДРОМАЛЬНЫХ  
ГИПЕРГЛИКЕМИЙ, АССОЦИИРОВАННЫХ С НЕЙРОЭНДОКРИННЫМИ  
ЗАБОЛЕВАНИЯМИ**

**(14.01.02 – эндокринология)**

**АВТОРЕФЕРАТ**

**диссертации на соискание ученой степени**

**кандидата медицинских наук**

**Москва – 2017**

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении  
«Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации  
(директор – академик РАН И.И. Дедов)

**Научный руководитель:** **Шестакова Марина Владимировна,**  
академик РАН, профессор, д.м.н

**Официальные оппоненты:** **Бирюкова Елена Валерьевна,**  
доктор медицинских наук,  
профессор кафедры  
эндокринологии и диабетологии  
ФГБОУ «Московский  
государственный  
медико-стоматологический  
университет им. А.И. Евдокимова»  
Минздрава России  
**Романцова Татьяна Ивановна,**  
доктор медицинских наук,  
профессор кафедры  
эндокринологии ФГАОУ ВО  
«Первый Московский государственный  
медицинский университет  
имени И.М. Сеченова»  
Минздрава России  
(Сеченовский Университет)

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «    »    2018 г. в    часов на заседании диссертационного совета Д 208.126.01 в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России по адресу: 117036 г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д.11

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России: [www.endocrincentr.ru](http://www.endocrincentr.ru)

Автореферат разослан «    »    \_\_\_\_\_ 2017 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,  
доктор медицинских наук

**Суркова Елена Викторовна**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы исследования

Синдромальные (вторичные) гипергликемии могут осложнять течение множества эндокринных заболеваний, с наибольшей частотой возникая при гормон-продуцирующих аденомах гипофиза (соматотропинома – до 60%, кортикотропинома – до 50%) и надпочечников (кортикостерома – до 50%, феохромоцитома – до 20%), а также опухолях поджелудочной железы (глюкагонома, соматостатинома) [Шустов, С. Б. Эндокринология в таблицах и схемах// Медицинское информационное агенство ,2009. – 594 с.].

Эффективность лечения гипергликемии у пациентов с болезнью Иценко-Кушинга (БИК) и акромегалией чаще всего снижена вследствие сложности достижения компенсации основного заболевания, а также ввиду применения специфической терапии, способствующей повышению уровня глюкозы.

Важное значение в развитии гипергликемии при БИК и акромегалии отводится инсулинорезистентности мышечной и жировой ткани и стимуляции глюконеогенеза. В свою очередь, специфической особенностью кортикотропиномы является снижение секреции инсулина в связи с прямым повреждающим действием избыточного количества кортизола на рецепторы инсулина, а для соматотропиномы характерно усиление липолиза [Arzt, E., Bronstein M. D., Guitelman M. (ed.). Pituitary Today: Molecular, Physiological and Clinical Aspects. – Karger Medical and Scientific Publishers, 2006. – Vol. 35]. Тем не менее, воздействие на данные механизмы развития гипергликемии не всегда приводит к нормализации углеводного обмена, что предполагает наличие других патологических звеньев в формировании нарушений углеводного обмена при аденомах гипофиза. За последние десятилетия были открыты новые этапы патогенеза сахарного диабета 2 типа (в том числе снижение секреции и активности гормонов инкретинового ряда: ГПП-1, ГИП). Препараты, направленные на восстановление эффекта инкретиновых гормонов, успешно применяются в лечении пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Изучению состояния инкретиновой системы у пациентов при синдромальных гипергликемиях посвящено сравнительно небольшое число исследований и роль этой системы в развитии нарушений углеводного обмена у пациентов с нейроэндокринными заболеваниями не ясна. Данные

проведенных исследований противоречивы, детального исследования компонентов инкретиновой системы при нейроэндокринных заболеваниях не проводилось.

### **Цель исследования**

Изучение секреции гормонов инкретинового ряда, гормонов поджелудочной железы и выраженности инсулинорезистентности у пациентов с впервые выявленной болезнью Иценко-Кушинга и акромегалией для уточнения участия этих факторов в развитии вторичных гипергликемий.

### **Задачи исследования**

У пациентов с впервые выявленной БИК и акромегалией, не получавших лечения по поводу основного заболевания, изучить:

1. Выраженность инсулинорезистентности
2. Секрецию гормонов инкретинового ряда (ГПП-1, ГИП) и поджелудочной железы (инсулин, глюкагон) в ходе орального глюкозотолерантного теста (ОГТТ)
3. Секрецию гормонов желудочно-кишечного тракта (ГПП-2 и грелина) в ходе ОГТТ

### **Научная новизна**

В нашем исследовании впервые были проанализированы базальная и стимулированная секреция инкретиновых гормонов и других гормонов ЖКТ в ходе ОГТТ у пациентов с впервые выявленной БИК и акромегалией.

### **Теоретическая и практическая значимость исследования**

- 1) Определение особенностей углеводного обмена и секреции инкретиновых гормонов при БИК и акромегалии позволит прояснить роль гормонов инкретинового ряда в развитии вторичных гипергликемий при данных заболеваниях
- 2) Определение особенностей углеводного обмена и секреции инкретиновых гормонов при БИК и акромегалии позволит определить потенциальное место инкретиномиметиков в терапии вторичных гипергликемий

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. У больных с БИК и акромегалией в дебюте заболеваний отмечается выраженная инсулинорезистентность даже при отсутствии нарушений углеводного обмена.
2. Гормоны инкретинового ряда не играют определяющей роли в развитии нарушений углеводного обмена пациентов с БИК и акромегалией
3. Для пациентов с БИК характерна гиперглюкагонемия, что вносит вклад в развитие нарушений углеводного обмена
4. Отсутствие подавления секреции глюкагона у пациентов с БИК в ответ на нагрузку глюкозой может быть обусловлено глюкагонотропным эффектом ГПП-2
5. Для пациентов с БИК и акромегалией характерно увеличение секреции грелина, что может оказывать влияние на развитие нарушений углеводного обмена

### **Апробация результатов**

Официальная апробация диссертационной работы состоялась 21 июня 2017 года на расширенной межотделенческой научной конференции ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России.

Материалы и основные положения диссертации доложены на ежегодном заседании Московской ассоциации эндокринологов (Москва, 2016), первом выездном заседании Российского общества молодых эндокринологов (Тбилиси, 2016), III Всероссийском конгрессе с международным участием «Инновационные технологии в эндокринологии» (Москва, 2017), 19ом Конгрессе Европейского эндокринологического общества (Лиссабон, 2017).

Представленная работа была удостоена первого места на 4ой конференции Европейского Общества молодых ученых-эндокринологов (Москва, 2016).

### **Публикации**

По теме диссертационной работы опубликовано 4 печатных работы во включенных в перечень ВАК российских рецензируемых научных журналах для публикации основных научных результатов диссертаций.

## **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на русском языке в объеме 100 страниц машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, главы с описанием материалов и методов исследования, главы результатов собственных исследований и обсуждения результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений. Работа иллюстрирована 23 таблицами и 15 рисунками. Список использованной литературы включает 103 источника: 11 отечественных и 92 зарубежных.

## **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Исследование проведено в ФГБУ ЭНЦ (директор академик РАН И.И. Дедов) на базе Института Диабета (директор академик РАН М.В. Шестакова) и Института Клинической Эндокринологии (директор академик РАН Г.А. Мельниченко), отделения нейроэндокринологии и остеопатий (зав. отделением д.м.н. Ж.Е. Белая)

Было обследовано 61 человек, из них 41 пациент (21 с впервые выявленной болезнью Иценко-Кушинга, 20 – с впервые выявленной акромегалией) и 20 здоровых добровольцев. Был использован сплошной способ формирования выборки. Выборка пациентов не может считаться в достаточной степени репрезентативной в связи с жесткими критериями включения и исключения, не предполагавшими длительного лечения заболевания, предшествующего лечению или наличия нарушений углеводного обмена в анамнезе.

В контрольную группу вошли 20 добровольцев без объемных образований гипофиза и без нарушений углеводного обмена. При решении вопроса о включении претендента в контрольную группу проводился ОГТТ, в случае отличия результатов от нормы претендент исключался.

*Критерии включения в исследование:*

- возраст >18 лет
- впервые установленный диагноз акромегалии или болезни Иценко-Кушинга
- отсутствие предшествующего лечения акромегалии или болезни Иценко-Кушинга

*Критерии исключения из исследования:*

- беременность или период лактации
- предшествующее лечение препаратами, оказывающими влияние на углеводный обмен (глюкокортикоиды, аналоги соматостатина, сахароснижающие препараты)

- острый панкреатит или хронический панкреатит в анамнезе
- воспалительные заболевания кишечника (болезнь Крона, язвенный колит)
- резекция кишечника или большие операции на желудочно-кишечном тракте в анамнезе
- установленный диагноз сахарного диабета

Диагноз БИК был установлен в стационаре с использованием как минимум трех тестов, подтверждающих эндогенный гиперкортицизм (повышение уровня свободного кортизола в моче (референсное значение 413 нмоль/24 часа), кортизола в слюне, собранной в 23:00 (0,5-9,4 нмоль/л), кортизола в крови вечером (46-270 нмоль/л) и отсутствия подавления кортизола ниже 50 нмоль/л в ходе малой пробы с дексаметазоном). АКТГ-зависимый гиперкортицизм устанавливался при уровне АКТГ выше 10 пг/мл, и далее дифференциальная диагностика АКТГ-зависимого гиперкортицизма проводилась согласно Российским клиническим рекомендациям по БИК [Марова Е. И. и др. Болезнь Иценко-Кушинга: клиника, диагностика, лечение //Москва. – 2012. – С. 64].

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

В таблице 1 отражен протокол исследования.

*Таблица 1. Протокол лабораторных исследований в ходе ОГТТ*

Параметры/время в ходе теста	0 мин	30 мин	120 мин
Глюкоза плазмы	+	+	+
Глюкагон, инсулин	+	+	+
ГИП, ГПП-1	+	+	+
ГПП-2, грелин	+	+	+
НbA1c	+		
Биохимический анализ крови (общий холестерин, ЛПНП, ЛПВП, Са, Р)	+		

Всем пациентам был проведен ОГТТ с 82.5 гр моногидрата глюкозы. Забор крови производился на 0, 30 и 120 минуте (табл.1). Выбор отрезных точек для анализа секреции данных гормонов был основан на результатах исследований, описывавших характер секреции инкретиновых гормонов у лиц без нейроэндокринных заболеваний в ходе ОГТТ, в которых было обнаружено, что пиковые концентрации ГИП и ГПП-1 приходились на 30 минуту после нагрузки глюкозой, а к 120 минуте их уровень возвращался к исходному [Шестакова Е. А. и др. Секреция гормонов инкретинового ряда у лиц с факторами риска развития сахарного диабета 2-го типа //Терапевтический архив. – 2014. – Т. 86. – №. 10. – С. 10-14].

Исследование было одобрено этическим комитетом ФГБУ ЭНЦ, протокол №12 от 22.10.2014 г.

Пациенты при госпитализации подписали информированное добровольное согласие на участие в исследовании. Все пациенты оставались анонимными при последующем анализе данных.

#### *Общее клиническое исследование*

Общее клиническое исследование включало в себя сбор жалоб, анамнеза (наследственность, сопутствующие заболевания, сопутствующая терапия, заболевания и симптомы со стороны ЖКТ, хирургические вмешательства на органах ЖКТ).

Оценивали антропометрические показатели: рост, вес, рассчитывали ИМТ по формуле:  

$$\text{ИМТ}(\text{кг}/\text{м}^2) = \text{масса}(\text{кг})/\text{рост}^2(\text{м}^2)$$

#### *Лабораторные исследования*

Биохимические исследования (глюкоза, общий холестерин, ЛПНП, ЛПВП, Са, Р) проводили на биохимическом анализаторе Architect c4000 (Abbott Diagnostics, Abbot park, IL, USA) стандартными наборами фирмы.

Гликированный гемоглобин определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии на анализаторе D10 (BioRad).

Индекс инсулинорезистентности (НОМА-IR) рассчитывался по формуле:

глюкоза плазмы натощак (ммоль/л) x инсулин (мкЕд/мл)/22,5. Патологическая инсулинорезистентность определялась при значении НОМА-IR более 2,7

Гормональные исследования. Инсулин определяли методом усиленной хемолуминесценции на анализаторе COBAS 6000. Суммарный ГПП-1 (диапазон



измеряемых значений 0,206-50 нг/мл), суммарный ГПП-2 (диапазон измеряемых значений 0,412-100 нг/мл) и панкреатический глюкагон (диапазон измеряемых значений 0,05-10 нг/мл) определялись методом ИФА (ELISA) наборами BioVendor. Суммарный ГИП (диапазон измеряемых значений 0,0617-5 нг/мл) определялся методом ИФА наборами компании USCN, суммарный грелин (диапазон измеряемых значений 0,1-1000 нг/мл) определялся методом ИФА наборами компании RayBiotech.

Взятие крови на 0,30 и 120 минутах проводилось в 1 пробирку для сыворотки с разделительным гелем (биохимические показатели), в 1 пробирку с ЭДТА (глюкагон, инсулин, грелин) и в 1 пробирку с аprotинином (ГИП, ГПП-1, ГПП-2). Кровь во всех пробирках была центрифугирована в течение 15 минут после взятия; глюкоза, биохимические показатели определялись в день взятия. Из пробирок с ЭДТА и аprotинином была отделена плазма и заморожена при -60С для дальнейшего определения глюкагона, инсулина, грелина, ГПП-1, ГПП-2, ГИП.

Пациентам с БИК проводилась рентгеноденситометрия в 3х проекциях (шейка бедренной кости, поясничные позвонки и лучевая кость) на аппарате Lunar iDXA (General Electric), по результатам которой нами был оценен Z-критерий.

#### *Статистический анализ*

В ходе анализа количественных данных рассчитывали средние значения и стандартные отклонения ( $M \pm SD$ ). В случае отличия распределения количественных данных от нормального, рассчитывали медиану и квартили ( $Me [Q_1; Q_3]$ ). Сравнение количественных данных в исследуемых группах с контрольной проводили с помощью критерия Вилкоксона и Манна-Уитни. Статистически значимыми считались различия при  $p < 0,05$ . Корреляционный анализ проводили с применением критерия корреляции Спирмена. В ходе анализа качественных данных рассчитывали абсолютные и относительные (%) значения. Расчет производился с помощью программы Statistica 12 (StatSoft inc.).

## **РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ**

### **1. Характеристика инсулинорезистентности (НОМА-IR) у пациентов с БИК и акромегалией**

В группах пациентов с акромегалией и БИК отмечалась выраженная инсулинорезистентность (табл. 2) – значения НОМА-IR более 17 у пациентов с БИК и более 16 у пациентов с акромегалией.

Таблица 2. Индекс инсулинорезистентности (НОМА-IR Me [Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>]) в исследуемых группах.

	БИК (n=20)	Акромегалия (n=21)	Контроль (n=21)
НОМА-IR	17,8 [15,2;22,3]	16,3 [12,2;17,8]	2,0 [1,7;2,3]

В ходе нашего исследования при разделении пациентов на подгруппы в зависимости от состояния углеводного обмена было отмечено, что индекс НОМА был, как и ожидалось, значимо выше у пациентов с БИК с ранними нарушениями углеводного обмена и манифестным диабетом по сравнению с лицами с нормальной толерантностью к глюкозе (табл.3).

Таблица 3. Индекс инсулинорезистентности (Me [Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>]) в зависимости от состояния углеводного обмена у пациентов с БИК и акромегалией

	НОМА-IR Нормальная толерантность к глюкозе	НОМА-IR Предиабет+СД	Значение p (U-тест)
БИК	n=9 15,2 [14,8;17,3]	n=11 22,2 [18,3;23,7]	<b>0,035</b>
Акромегалия	n=13 12,4 [10,5;14,1]	n=8 15,6 [13,8;17,1]	0,09

## 2. Секреция инсулина и глюкагона в ходе ОГТТ у пациентов с БИК и акромегалией

### 2.1 Секреция инсулина в ходе ОГТТ у пациентов с БИК и акромегалией

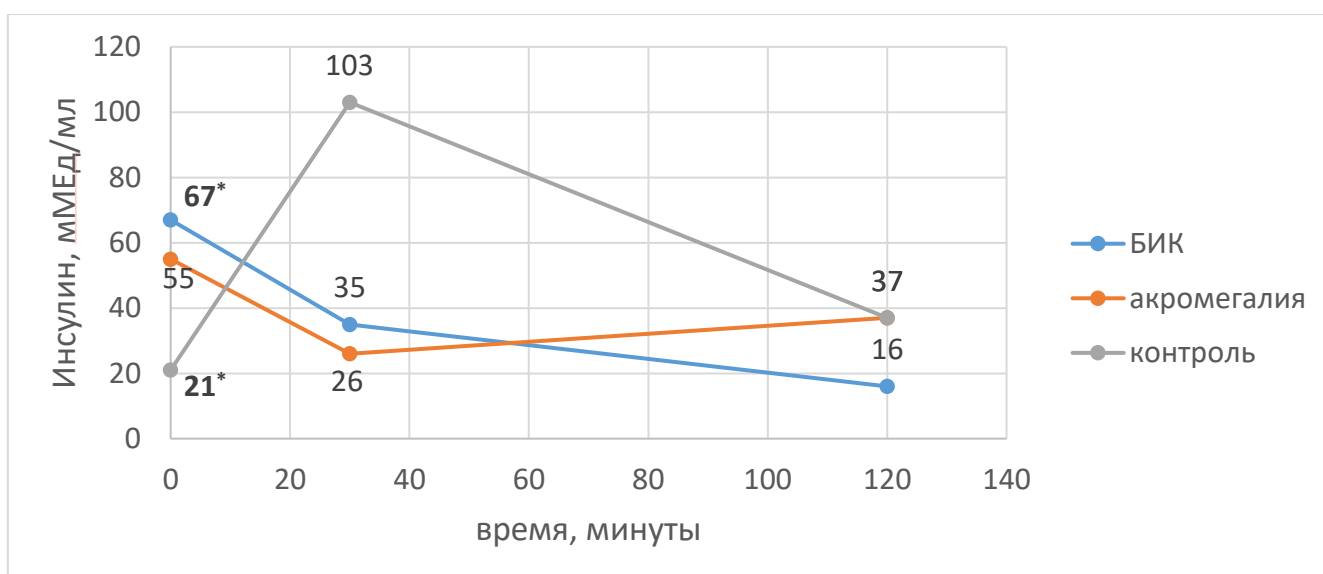
В контрольной группе секреция инсулина характеризовалась резким физиологическим повышением концентрации к 30й минуте после нагрузки глюкозой с постепенным градуальным снижением его концентрации к окончанию теста.

При проведении ОГТТ в группе пациентов с БИК был обнаружен повышенный уровень инсулина натощак по сравнению с контрольной группой (p= 0,03), а также

парадоксальный ритм его секреции, с отсутствием физиологического подъема на 30 минуте после нагрузки глюкозой и с тенденцией к понижению к концу исследования

В группе пациентов с акромегалией по результатам проведенного нами ОГТТ ритм секреции инсулина дискордантен таковому в контрольной группе. На 30й минуте наблюдается выраженный спад в его секреции, в дальнейшем наблюдается возвращение его уровня примерно к исходному.

При сопоставлении секреции инсулина в обеих исследуемых группах (рис.1) прослеживается различие в паттернах для пациентов с акромегалией и БИК по сравнению с контрольной группой.

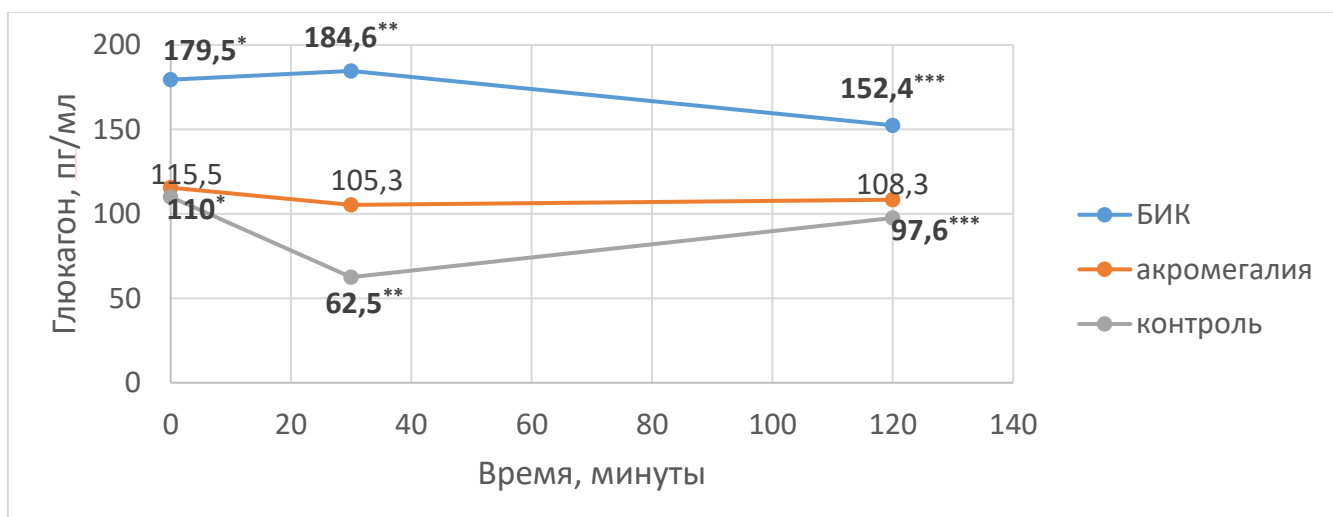


\*статистически значимые различия

Рисунок 1. Сравнение секреции инсулина (мМЕд/мл, Me) в ходе ОГТТ у пациентов с БИК и акромегалией и в контрольной группе

## 2.2 Секреция глюкагона в ходе ОГТТ у пациентов с БИК и акромегалией

В контрольной группе здоровых лиц при проведении ОГТТ отмечалось выраженное подавление секреции глюкагона через 30 минут после нагрузки глюкозой (рис.2) Это соответствует закономерной реакции подавления секреции глюкагона в ответ на повышение секреции инсулина.



\* \*\* \*\*\* статистически значимые отличия

Рисунок 2. Секреция глюкагона (пг/мл, Me) в ходе ОГТТ у пациентов с БИК, акромегалией и в контрольной группе

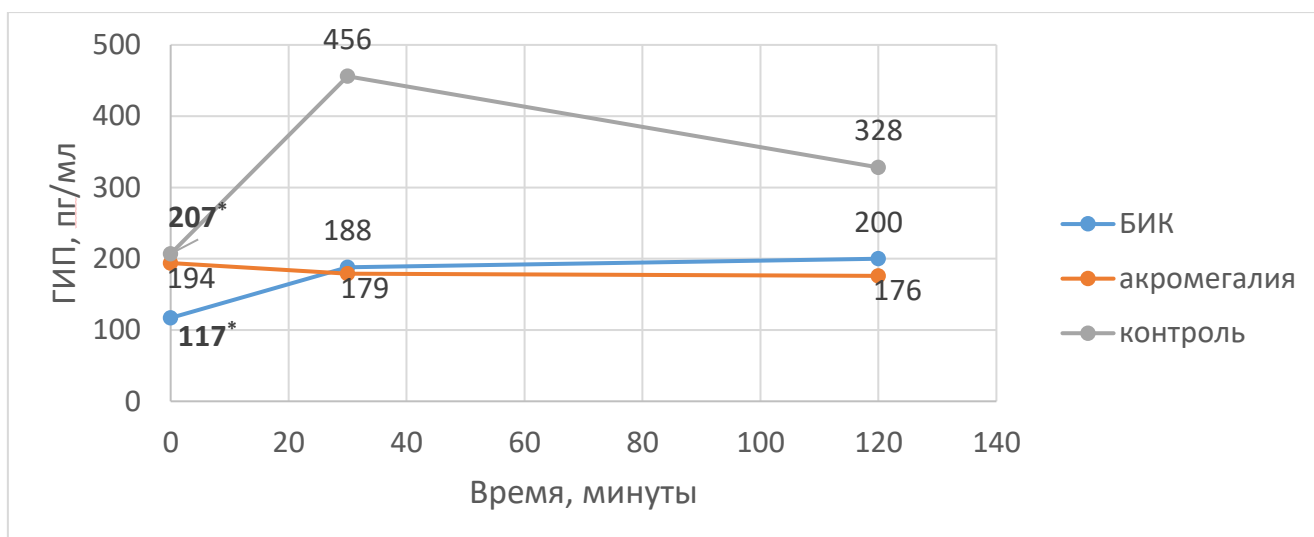
При проведении ОГТТ в группе пациентов с БИК было отмечено значимое повышение уровня глюкагона во всех 3 точках по сравнению с контрольной группой (0 мин  $p=0,001$ , 30 мин  $p=0,009$ , 120 мин  $p=0,012$ ). Также необходимо отметить отсутствие подавления секреции через 30 минут после нагрузки глюкозой.

В группе пациентов с акромегалией секреция глюкагона значимо не отличалась в начальной и конечной точке ОГТТ от таковой в контрольной группе, однако на 30й минуте проведения теста в отличие от контрольной группы подавления секреции глюкагона также не происходило.

### 3. Секреция инкретиновых гормонов

#### 3.1 Секреция ГИП в ходе ОГТТ у пациентов с БИК и акромегалией

В контрольной группе здоровых лиц наблюдалось значимое повышение секреции ГИП в ходе проведения ОГТТ с пиковым подъемом его секреции на 30-й минуте и последующим понижением к 120-й минуте теста, что совпадает с результатами ранее проведенных исследований (рис.3).



\* статистически значимые различия

Рисунок 3. Секреция ГИП (нг/мл, Me) в ходе ОГТТ у пациентов с БИК и акромегалией

В группе пациентов с болезнью Иценко-Кушинга базальная секреция ГИП была статистически значимо ниже, чем в контрольной группе ( $p=0,037$ ); отсутствовало пиковое повышение секреции ГИП в ходе ОГТТ. Секреция этого инкретина при обоих заболеваниях была монотонно стабильна на одном уровне (рис. 3).

В нашем исследовании в группе пациентов с акромегалией секреция ГИП не имела статистически значимых различий с таковой в контрольной группе в исходной точке,  $p=0,253$  (рис.3). Также отсутствовал пик секреции ГИП на 30-й минуте, характерный для здоровых лиц.

Необходимо отметить, что секреция ГИП при обоих заболеваниях была монотонно стабильна на одном уровне (табл.4)

Таблица 4. Секреция ГИП, нг/мл Me [ $Q_1$ ;  $Q_3$ ] в ходе ОГТТ

	время			P, тест Вилкоксона	
	0 мин	30 мин	120 мин	0-30 мин	30-120 мин
<b>БИК n=20</b>	117 [110;125]	188 [162;194]	200 [181;208]	0,115	0,243
<b>Акромегалия n=21</b>	194 [183;198]	179 [165;192]	176 [172;188]	0,324	0,231
<b>Контроль n=21</b>	207 [190;21]	456 [423;48]	328 [310;344]	0,037	0,024

### 3.2 Секреция ГПП-1 в ходе ОГТТ у пациентов с БИК и акромегалией

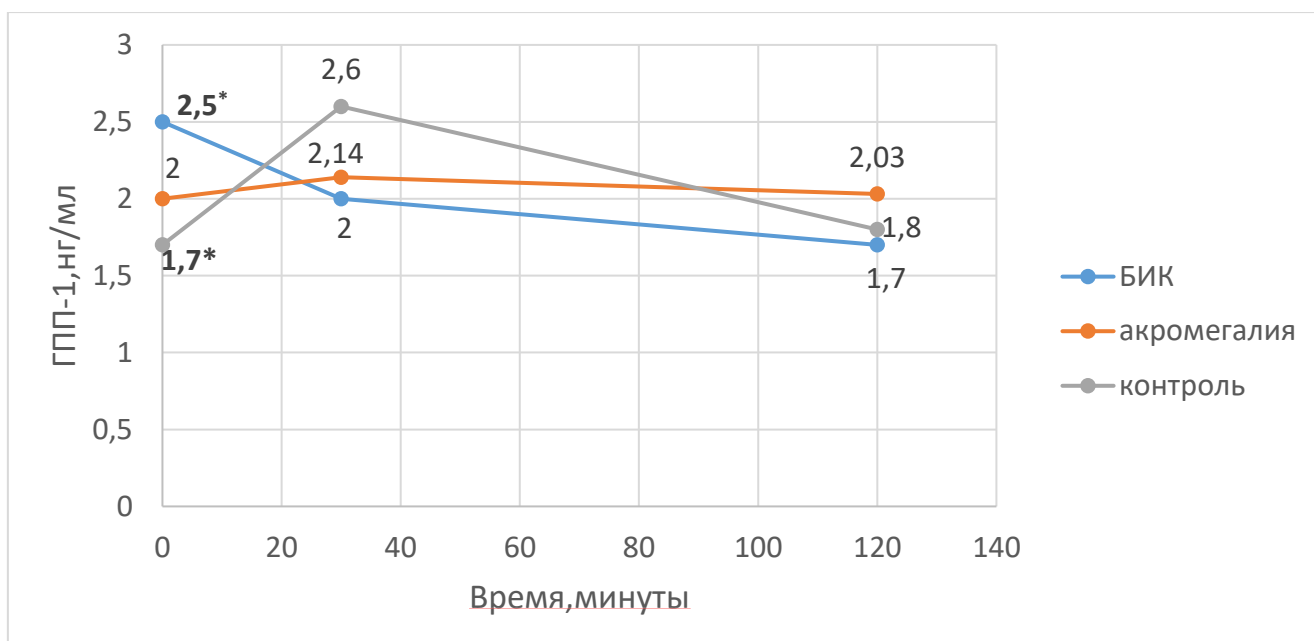
В контрольной группе секреция ГПП-1 в ответ на ОГТТ соответствовала описанным ранее результатам с пиком на 30-й минуте после нагрузки глюкозой и постепенным снижением к концу ОГТТ

У больных с БИК подъема секреции ГПП-1 в ответ на ОГТТ не наблюдалось (табл. 5). В то же время базальная секреция ГПП-1 в группе пациентов с БИК была значимо выше, чем в контрольной группе ( $p=0,049$ ) – (рис.4)

Таблица 5. Секреция ГПП-1, нг/мл  $Me [Q_1; Q_3]$  в ходе ОГТТ в исследуемых группах

	время			P, тест Вилкоксона	
	0 мин	30 мин	120 мин	0-30 мин	30-120 мин
<b>БИК n=20</b>	2,5 [2,1;2,8]	2 [1,82;2,1]	1,7 [1,65;1,93]	0,095	0,137
<b>Акромегалия n=21</b>	2 [1,9;2,1]	2,14 [2,02;2,5]	2,03 [1,9;2,2]	0,231	0,246
<b>Контроль n=21</b>	1,7 [1,68;1,8]	2,6 [2,4;2,9]	1,8 [1,5;1,85]	0,042	0,034

У больных с акромегалией так же, как и у пациентов с БИК не отмечалось пикового повышения секреции ГПП-1 на 30-й минуте в ответ на ОГТТ в отличие от здоровых лиц. Базальный уровень секреции ГПП-1 статистически значимо не отличался от такового в контрольной группе (рис. 4)



\* статистически значимые различия

Рисунок 4. Секреция ГПП-1 (нг/мл, Ме) в ходе ОГТТ у пациентов с БИК и акромегалией

### 3.3 Секреция глюкагона и инкретиновых гормонов в зависимости от состояния углеводного обмена у пациентов с БИК и акромегалией

При сравнении особенностей секреции глюкагона и инкретинов в подгруппах, разделенных по наличию/отсутствию нарушений углеводного обмена у пациентов с БИК и акромегалией (табл.6-8), статистически значимых различий в их секреции выявлено не было, поэтому в нашем исследовании мы провели объединение данных подгрупп для оценки самостоятельного влияния гиперсекреции кортизола и СТГ на секрецию инкретиновых гормонов.

Таблица 6. Динамика секреции глюкагона (нг/мл, Ме [ $Q_1$ ;  $Q_3$ ]) в ходе ОГТТ в подгруппах пациентов с БИК и акромегалией

БИК	0 мин	30 мин	120 мин
Норма (n=9)	191,8 [176,5; 210,7]	184,5 [153,4;225,3]	154,7 [147,8; 168,3]

Предиабет+СД (n=11)	227,3 [193,2; 256,9]	223,7 [175,3; 240,1]	187 [170,3;264,2]
Р, U-тест	>0,05	>0,05	>0,05
<b>Акромегалия</b>	<b>0 мин</b>	<b>30 мин</b>	<b>120 мин</b>
Норма (n=13)	130,4 [115,3;146,9]	113,6 [89,7; 131,2]	116,7 [93,4; 128,5]
Предиабет+СД (n=8)	145,8 [127,6; 154,1]	136,3 [119,7; 167]	117,1 [76,5;124,3]
Р, U-тест	>0,05	>0,05	>0,05

Таблица 7. Динамика секреции ГИП (нг/мл, Me [ $Q_1$ ;  $Q_3$ ]) в ходе ОГТТ в подгруппах пациентов с БИК и акромегалией

<b>БИК</b>	<b>0 мин</b>	<b>30 мин</b>	<b>120 мин</b>
Норма (n=9)	153,4 [138,2;169,6]	139,8 [127,4; 186,5]	129 [101,3;176,5]
Предиабет+СД (n=11)	154,5 [125,7;203,4]	152,5 [143,2;179,8]	150,4 [137,1;169,4]
Р, U-тест	>0,05	>0,05	>0,05
<b>Акромегалия</b>	<b>0 мин</b>	<b>30 мин</b>	<b>120 мин</b>
Норма (n=13)	196,4 [157,3;264,7]	187,8 [175,4;210,6]	178,2 [137,1;209]
Предиабет+СД (n=8)	156,4 [110,5; 198,7]	142,5 [134,1;168,3]	147,2 [125,2;173,6]
Р, U-тест	>0,05	>0,05	>0,05



Таблица 8. Динамика секреции ГПП-1 (нг/мл, Me [Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>]) в ходе ОГТТ в подгруппах пациентов с БИК и акромегалией

<b>БИК</b>	<b>0 мин</b>	<b>30 мин</b>	<b>120 мин</b>
Норма (n=9)	2,16 [1,8;2,9]	2,19 [1,7;2,27]	2,04 [1,94;2,2]
Предиабет+СД (n=11)	2,52 [2,3;2,9]	2,58 [2,27;3,08]	2,21 [1,91;2,5]
Р, U-тест	>0,05	>0,05	>0,05
<b>Акромегалия</b>	<b>0 мин</b>	<b>30 мин</b>	<b>120 мин</b>
Норма (n=13)	1,82 [1,72;1,94]	1,8 [1,67;2,01]	1,8 [1,53;1,95]
Предиабет+СД (n=8)	1,81 [1,6;2,2]	1,5 [1,37;1,68]	1,55 [1,34;1,81]
Р, U-тест	>0,05	>0,05	>0,05

Таким образом, особенности секреции глюкагона и инкретинов не зависели от выраженности изменений в метаболизме глюкозы.

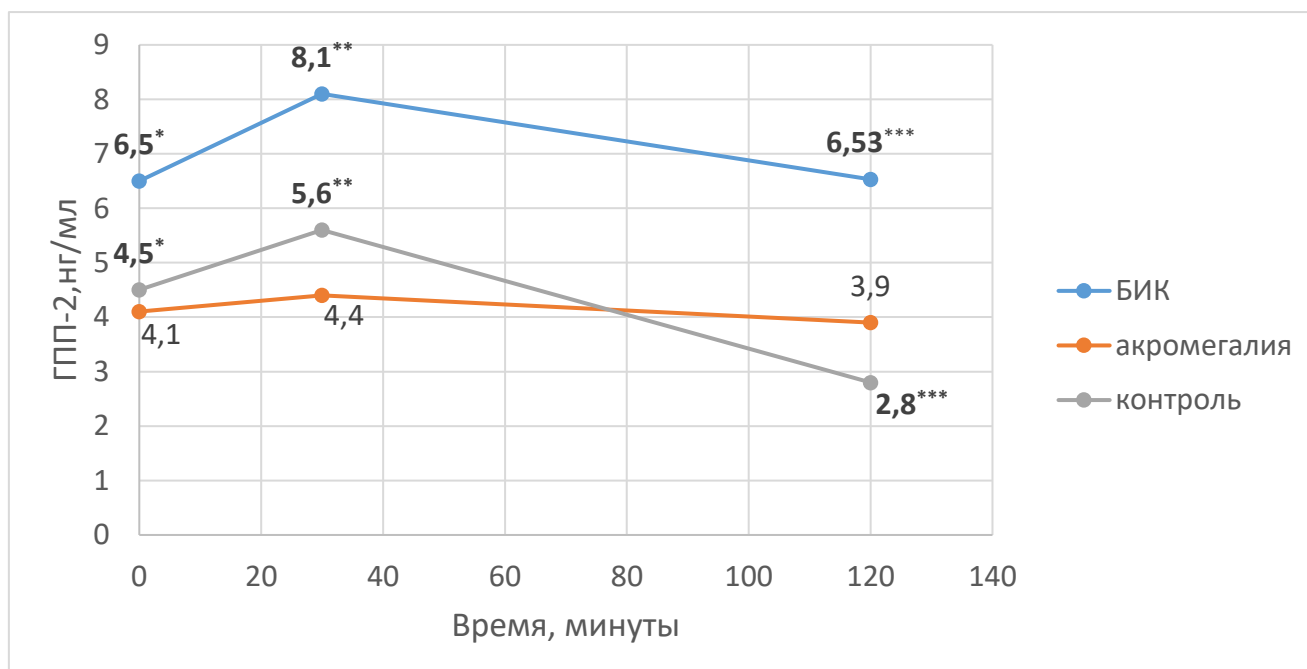
#### 4. Секреция ГПП-2 в ходе ОГТТ у пациентов с БИК и акромегалией

В контрольной группе пациентов без нейроэндокринных заболеваний секреция ГПП-2 в ответ на ОГТТ соответствовала паттерну, описанному ранее для здоровых лиц: пик секреции приходился на 30 минуту после нагрузки глюкозой с постепенным снижением к концу ОГТТ (табл. 9)

Таблица 9. Секреция ГПП-2, нг/мл в ходе ОГТТ в исследуемых группах

	время			Р, тест Вилкоксона	
	0 мин	30 мин	120 мин	0-30 мин	30-120 мин
<b>БИК n=20</b>	6,5 [6,3;6,8]	8,1 [7,9;8,3]	6,53 [6,1;6,9]	0,027	0,032
<b>Акромегалия n=21</b>	4,1 [3,9;4,2]	4,4 [4,1;4,8]	3,9 [3,7;4,1]	0,241	0,184
<b>Контроль n=21</b>	4,5 [4,1;4,9]	5,6 [5,1;6,0]	2,8 [2,7;2,9]	0,043	0,027

При анализе секреции ГПП-2 в группе пациентов с акромегалией статистически значимых различий с контрольной группой обнаружено не было, однако отмечался измененный ритм секреции ГПП-2, с отсутствием пика на 30 минуте, а также отсутствие снижения концентрации гормона на 120 минуте после нагрузки глюкозой (рис.5)



\* \*\* \*\*\* статистически значимые отличия

Рисунок 5. Секреция ГПП-2(нг/мл, Me) в ходе ОГТТ у пациентов с БИК и акромегалией

В группе пациентов с БИК уровень ГПП-2 был выше, чем в контрольной группе, и эти различия были статистически значимыми (0 мин  $p < 0,001$ , 30 мин  $p = 0,007$ , 120 мин  $p < 0,001$ ). Ритм секреции был сохранен (рис. 5)

### ***Взаимоотношение секреции ГПП-2 и глюкагона у пациентов с БИК и акромегалией***

При сопоставлении графиков секреции глюкагона и ГПП-2 прослеживается очевидное совпадение профиля секреции этих двух гормонов при БИК: концентрация и глюкагона, и ГПП-2 была статистически значимо выше во всех точках ОГТТ у пациентов с БИК по сравнению со здоровыми лицами и пациентами с акромегалией.

При корреляционном анализе в группе пациентов с БИК (табл.10) была установлена достоверная прямая связь между концентрацией ГПП-2 и концентрацией глюкагона как в нулевой точке, так и с его приростом к 30 минуте. В группе пациентов с акромегалией также наблюдалась корреляция между ГПП-2 и глюкагоном в нулевой точке.

*Таблица 10. Корреляция между уровнями ГПП-2 и глюкагона у больных с БИК и акромегалией в ходе проведения ОГТТ*

<b>БИК n=20</b>	n	Spearman	P, U-тест
ГПП-2 0 и глюкагон 0	20	0,56	0,010
ГПП-2 0 и дельта глюкагон 0-30	20	0,48	0,031
<b>Акромегалия n=21</b>	n	Spearman	P, U-тест
ГПП-2 0 и глюкагон 0	21	0,44	0,045
ГПП-2 0 и дельта глюкагон 0-30	21	-0,12	0,614

ГПП-2 0 – концентрация ГПП-2 в исходной точке ОГТТ

Гл.кагон 0 – концентрация глюкагона в исходной точке ОГТТ

Дельта глюкагон 0-30 – прирост глюкагона к 30й минуте ОГТТ

В контрольной группе (табл.11) подобной ассоциации обнаружено не было.

Таблица 11. Корреляция между уровнями ГПП-2 и глюкагона у контрольной группы лиц в ходе ОГТТ (n=21)

	n	Spearman	P, тест Вилкоксона
ГПП-2 0 & глюкагон 0	21	0,01	0,973
ГПП-2 0 & дельта глюкагон 0-30	21	-0,18	0,434

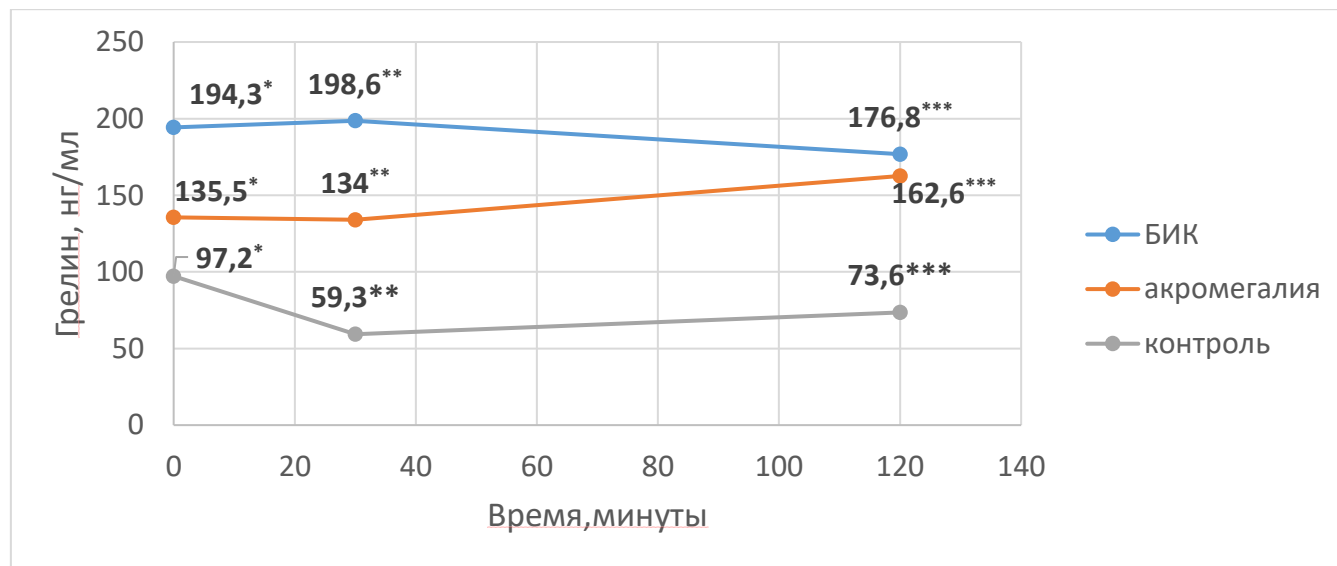
ГПП-2 0 – концентрация ГПП-2 в исходной точке ОГТТ

Глюкагон 0 – концентрация глюкагона в исходной точке ОГТТ

Дельта глюкагон 0-30 – прирост глюкагона к 30й минуте ОГТТ

### 5. Секретция грелина в ходе ОГТТ у пациентов с БИК и акромегалией

В контрольной группе в ходе нагрузки глюкозой происходило значимое подавление секреции грелина, максимально выраженное на 30й минуте теста (рис.6)



\* \*\* \*\*\* статистически значимые различия

Рисунок 6. Секретция грелина (нг/мл, Me) у пациентов с БИК и акромегалией

У пациентов с БИК отмечалось значимое повышение секреции грелина во всех отрезных точках по сравнению с контрольной группой (0 мин  $p=0,013$  30 мин  $p=0,002$  120 мин  $p=0,003$ ).

В группе пациентов с акромегалией было отмечено повышение секреции грелина, как базальной, так и стимулированной (0 мин  $p=0,048$  30 мин  $p=0,023$  120 мин  $p=0,015$ ).

### **Выводы**

1. БИК и акромегалия характеризуются высокой степенью инсулинорезистентности (по НОМА-IR), статистически значимо превышающей показатели для здоровых лиц, что является одним из механизмов развития гипергликемии при данных заболеваниях.
2. Состояние гиперкортицизма сопровождается выраженной гиперглюкагонемией, как базальной, так и стимулированной в ходе ОГТТ. Данная особенность секреции глюкагона может являться одним из механизмов развития нарушений углеводного обмена при БИК.
3. Причиной парадоксального повышения секреции глюкагона в ходе ОГТТ у пациентов с БИК может быть выраженное глюкагонотропное действие ГПП-2. Данный факт подтвержден более высокой концентрацией ГПП-2 (исходной и стимулированной), а также прямой корреляционной связью средней силы уровня ГПП-2 со стимулированной секрецией глюкагона.
4. Секреция инкретинов (ГИП, ГПП-1) у пациентов с БИК и акромегалией не зависит от степени нарушения углеводного обмена. Следовательно, гормоны инкретинового ряда не играют значимой роли в развитии гипергликемии при БИК и акромегалии.
5. Как БИК, так и акромегалия характеризуются повышенной базальной и стимулированной в ходе ОГТТ концентрацией грелина (гормона, повышающего аппетит), что может провоцировать нарушения углеводного обмена при этих заболеваниях.

### **Практические рекомендации**

1. У пациентов с впервые выявленными БИК и акромегалией требуется активный скрининг на наличие нарушений углеводного обмена
2. Высокая степень инсулинорезистентности до развития нарушений углеводного обмена, характерная для пациентов с БИК и акромегалией, позволяет рассматривать назначение бигуанидов для профилактики и лечения гипергликемии при данных состояниях
3. Полученные данные о гиперсекреции глюкагона у пациентов с БИК и акромегалией позволяют сделать вывод о целесообразности применения

препаратов из группы инкретиномиметиков, как единственного класса сахароснижающих препаратов, способных подавлять гиперсекрецию глюкагона

### **Список научных работ, опубликованных по теме диссертации:**

- 1. Мачехина Л.В.**, Белая Ж.Е., Мельниченко Г.А., Шестакова М.В. Углеводный обмен у пациентов с акромегалией и болезнью Иценко-Кушинга// Терапевтический Архив. – 2015 - Т. 87. - №10 - С.98-105
- 2. Мачехина Л.В.**, Шестакова Е.А., Белая Ж.Е., Шестакова М.В. Углеводный обмен у пациентов с болезнью Иценко-Кушинга: взгляд на инкретиновую систему// Проблемы эндокринологии. – 2016 - Т. 62. - № 5 - С. 67-68
- 3. Мачехина Л.В.**, Шестакова Е.А., Белая Ж.Е., Астафьева Л.И., Никанкина Л.В., Шестакова М.В. Особенности углеводного обмена и секреции гормонов инкретинового ряда у пациентов с болезнью Иценко-Кушинга и акромегалией// Сахарный диабет. — 2017. — Т. 20. — №4. — С. 249-256
- 4. Мачехина Л.В.**, Шестакова Е.А., Белая Ж.Е., Никанкина Л.В., Астафьева Л.И., Шестакова М.В. Глюкагоноподобный пептид-2 и глюкагон у пациентов с акромегалией и болезнью Иценко-Кушинга: особенности секреции и влияние на метаболизм глюкозы // Проблемы эндокринологии. — 2017. — Т. 63. — №5. — С. 299-306

### **СПИСОК ОСНОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ**

АКТГ – адренокортикотропный гормон

БИК – болезнь Иценко-Кушинга

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ГИП – глюкозозависимый инсулилотропный полипептид

ГК - глюкокортикоиды

ГПП-1 – глюкагоноподобный пептид-1

ГПП-2 – глюкагоноподобный пептид-2

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ИМТ – индекс массы тела

ИФР-1 – инсулиноподобный фактор роста-1

ЛПВП – липопротеиды высокой плотности

ЛПНП – липопротеиды низкой плотности

НУО – нарушения углеводного обмена

ОГТТ – оральная глюкозотолерантная проба

СД – сахарный диабет

СТГ – соматотропный гормон

УО – углеводный обмен

ЭДТА – этилендиаминтетрауксусная кислота

НbA1c – гликированный гемоглобин

НОМА-IR – индекс инсулинорезистентности