



Обзор

Сахарный диабет при акромегалии: частота, особенности патогенеза и подходы к лечению

Иловайская И.А.¹ • Галстян Г.Р.^{1,2}**Иловайская Ирэна Адольфовна** –

д-р мед. наук, доцент, руководитель отделения нейроэндокринных заболеваний отдела общей эндокринологии¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3261-7366>

✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация.
E-mail: irena.ilov@yandex.ru

Галстян Гагик Радикович – д-р мед. наук, профессор, руководитель отдела общей эндокринологии¹; заведующий отделением диабетической стопы²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6581-4521>.
E-mail: galstyangagik964@gmail.com

¹ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России; 117292, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11, Российская Федерация

Частота сахарного диабета при акромегалии значительно превышает таковую в общей популяции, и нарушения углеводного обмена часто предшествуют появлению других фенотипических проявлений акромегалии. В настоящем обзоре представлены данные о частоте нарушений углеводного обмена при акромегалии, описаны особенности патогенеза и подходы к лечению. Избыток гормона роста (ГР) признан ключевым фактором нарушений гомеостаза глюкозы за счет снижения чувствительности к инсулину (вследствие активного липолиза) и прямого стимулирующего действия на секрецию инсулина. Инсулиноподобный ростовой фактор 1-го типа (ИРФ-1) повышает чувствительность к инсулину, однако диабетогенное действие ГР преобладает над инсулин-сенситизирующим действием ИРФ-1. Хирургические и лучевые методы воздействия на соматотропному опосредованно улучшают углеводный обмен, так как снижается уровень ГР. На фоне лечения аналогами соматостатина первого поколения можно наблюдать как улучшение гликемического контроля вследствие уменьшения уровня ГР, так и его ухудшение за счет нарушения постпрандиального выброса инсулина (особенно у пациентов

с уже имеющимися нарушениями углеводного обмена). Антагонист рецепторов ГР пэгвисомант блокирует действие избытка ГР на ткани-мишени без подавляющего влияния на секрецию инсулина, что приводит к повышению эффективности контроля углеводного обмена; этот вид лечения может быть предпочтителен у пациентов с акромегалией и сахарным диабетом. Лечение нарушений углеводного обмена при акромегалии проводится в соответствии с общими подходами к терапии сахарного диабета 2-го типа.

Ключевые слова: акромегалия, нарушения углеводного обмена, сахарный диабет, гормон роста, соматотропинома, аналоги соматостатина, антагонисты рецепторов гормона роста

Для цитирования: Иловайская ИА, Галстян ГР. Сахарный диабет при акромегалии: частота, особенности патогенеза и подходы к лечению. Альманах клинической медицины. 2023;51(6):344–354. doi: 10.18786/2072-0505-2023-51-037.

Поступила 27.10.2023; доработана 10.11.2023; принята к публикации 21.11.2023; опубликована онлайн 07.12.2023

Акромегалия – редкое нейроэндокринное заболевание, характеризующееся хронической гиперсекрецией гормона роста (ГР) и ассоциированного с ним инсулиноподобного ростового фактора 1-го типа (ИРФ-1). Наиболее частой причиной заболевания выступает опухоль гипофиза, продуцирующая ГР [1, 2]. Клинические проявления акромегалии обусловлены влиянием избытка ГР и ИРФ-1 на органы и ткани, включают характерные изменения лицевого и осевого скелета, гипертрофию и отечность мягких тканей, дистрофические изменения

суставов, симптомы сдавления периферических нервных окончаний, гипергидроз, висцеромегалию, метаболические нарушения, артериальную гипертензию и др. [1–3]. По данным зарубежных исследований, распространенность акромегалии варьирует от 2,8 до 13,7 на 100 000 населения, заболеваемость – от 0,2 до 1,1 новых случаев на 100 000 населения в год [4]. По данным Регистра опухолей гипоталамо-гипофизарной области Российской Федерации, распространенность акромегалии составляет от 2,8 до 8,9 случая на 100 000 населения в зависимости от региона [3].



Нарушения углеводного обмена – наиболее частый компонент коморбидности при акромегалии [1–3]. Его наличие значимо сокращает продолжительность жизни [5]. Согласно классификации сахарного диабета (СД), нарушения углеводного обмена на фоне акромегалии относятся к категории «других специфических типов СД (возникающих на фоне эндокринопатий)» [6]. Однако нарушения углеводного обмена могут предшествовать возникновению других, более узнаваемых фенотипических проявлений акромегалии [7, 8]; в этом случае изначальный диагноз СД 2-го типа оказывается маской акромегалии. Частота выявления акромегалии среди пациентов с СД 2-го типа существенно выше по сравнению с таковой в общей популяции и составляет 0,13–0,6% против 0,006% в общей популяции [2, 9, 10]. В этой связи понимание патогенеза нарушений углеводного обмена у пациентов с акромегалией и поиск новых лечебных стратегий представляются актуальной проблемой.

Цель настоящего обзора – актуализация данных о частоте, а также об особенностях патогенеза и лечения нарушений углеводного обмена при акромегалии.

Нами выполнен поиск публикаций в базе Российского индекса научного цитирования

(РИНЦ, www.elibrary.ru) по ключевым словам «акромегалия + сахарный диабет», «акромегалия + углеводный обмен», а также в базе PubMed по ключевым словам “acromegaly + diabetes”. Для анализа были отобраны оригинальные исследования, в которых представлены данные по частоте нарушений углеводного обмена при акромегалии, их особенностям и видам коррекции, а также метаанализы и обзоры последних лет на эту тему.

Частота, факторы и последствия нарушений углеводного обмена при акромегалии

Частота СД при акромегалии значительно выше, чем в общей популяции [8], и даже выше, чем в группах риска СД 2-го типа [11]. Повышение частоты нарушений углеводного обмена при акромегалии по сравнению с общепопуляционными показателями было отмечено уже в первых когортных исследованиях [12], проведенных еще до открытия соматостатина, затем это было неоднократно показано в более поздних исследованиях в различных этнических когортах [5, 11–26] (таблица).

Таким образом, по данным когортных и национальных регистрационных исследований, распространенность предиабета и СД при

Частота нарушений углеводного обмена при акромегалии по данным исследований

Автор, год публикации, страна [источник]	Количество пациентов, абс.	Частота СД, %	Частота предиабета, %
D.A. Gordon и соавт., 1962, Канада [12]	100	18	Н/д
A. Kreze и соавт., 2001, Словакия [13]	43	19	5
S. Fieffe и соавт., 2011, Франция [14]	519	22,3	Н/д
S. Vallette и соавт., 2013, Канада [15]	649	28	Н/д
I. Fukuda и соавт., 2014, Япония [16]	125	16	Н/д
A.V. Dreval и соавт., 2014, Россия [11]	97	52,5	25,5
E. Lesén и соавт., 2017, Швеция [17]	358	17	Н/д
P. Petrossians и соавт., 2017, международное [18]	3173	27,5	Н/д
B. González и соавт., 2018, Мексика [19]	522	30	Н/д
F. Gatto и соавт., 2018, Италия [20]	74	14,6	Н/д
Y.L. Li и соавт., 2019, Китай [21]	218	28	33
Ж.Е. Белая и соавт., 2020, Россия [3]	4114	15,7	Н/д
K.H. Park и соавт., 2020, Южная Корея [22]	718	51 (м), 57 (ж)	Н/д
M.H. AlMalki и соавт., 2020, Саудовская Аравия [23]	195	51,7	Н/д
X. Guo и соавт., 2020, Китай [24]	473	16,7	14
K. Matsubayashi и K. Kawakami, 2020, Япония [25]	12713	37	Н/д
S. Berkmann и соавт., 2021, Австрия [26]	63	25	Н/д
D. Esposito и соавт., 2022, Швеция [5]	786	32,3	Н/д

ж – женщины, м – мужчины, н/д – нет данных, СД – сахарный диабет

акромегалии существенно варьирует (предположительно, это обусловлено применяемыми диагностическими методами), однако в любом случае превышает таковую в общей популяции. В Российской Федерации распространенность СД составляет 3,31% [27].

Выделены следующие факторы нарушений углеводного обмена: активность акромегалии [13, 28, 29], продолжительность заболевания [11], возраст пациентов [11, 14], индекс массы тела [7, 11, 14], наличие артериальной гипертензии [13, 14, 18], женский пол [13, 18] и семейный анамнез СД [7, 13].

Наличие СД – фактор ухудшения качества жизни пациентов с акромегалией [30]. СД включен в список наиболее важных ассоциированных заболеваний для оценки самочувствия пациента при помощи инструмента САГИТ [31, 32]. У больных с акромегалией и СД по сравнению с больными с акромегалией без СД увеличена частота переломов позвонков [33], чаще встречаются онкологические заболевания [34], чаще отмечаются сердечно-сосудистые события, а также значимо повышена общая и сердечно-сосудистая смертность [5]. Именно поэтому проблема выявления, профилактики и/или лечения нарушений углеводного обмена считается одним из значимых компонентов курации пациентов с акромегалией.

Патогенез нарушений углеводного обмена при акромегалии

ГР – контринсулярный гормон, опосредующий свое действие через торможение липогенеза и стимуляцию липолиза [35, 36]. Избыточный липолиз, приводящий к повышенным концентрациям свободных жирных кислот в циркулирующем кровотоке, снижает чувствительность к инсулину (согласно теории пострецепторного ингибирования передачи сигналов инсулина в условиях избытка свободных жирных кислот) [37]. Этим можно объяснить тот факт, что хроническая гиперсекреция ГР ассоциирована со снижением чувствительности к инсулину. При акромегалии индекс инсулинорезистентности (НОМА-IR) повышен как у пациентов с СД, так и у больных без диабета [7, 38, 39]. В небольших исследованиях было показано снижение чувствительности к инсулину по данным перорального глюкозотолерантного теста [39], внутривенного теста на толерантность к глюкозе [40] и по результатам гиперинсулинемического эугликемического клэмп-теста [39, 41].

К основным патогенетическим факторам нарушения метаболизма глюкозы при акромегалии относят ГР-индуцированную инсулинорезистентность. Помимо этого, ГР стимулирует глюконеогенез

в печени и почках, а также гликогенолиз в печени и мышцах, снижает утилизацию глюкозы мышцами и нарушает профиль секреции адипокинов, что в совокупности также может приводить к гипергликемии [42]. Еще один важный фактор патогенеза СД при акромегалии – истощение островкового аппарата поджелудочной железы на фоне хронической гиперсекреции инсулина, которая отмечается как натощак, так и постпрандиально [35, 43]. На экспериментальных животных моделях было показано, что введение ГР стимулирует быстрое высвобождение инсулина, приводит к усилению инсулинового ответа на гипергликемические и негипергликемические стимулы, индуцирует экспрессию и биосинтез генов инсулина, а также пролиферацию бета-клеток *in vitro* и *ex vivo* [43], то есть ГР характеризуется прямым стимулирующим действием на секрецию инсулина. Таким образом, диабетогенный потенциал ГР реализуется не только через механизмы инсулинорезистентности, но и через истощение бета-клеток островкового аппарата поджелудочной железы.

Данные в отношении изменений инкретинового ответа при акромегалии малочисленны и неоднозначны. В одной работе уровень глюкозозависимого инсулинотропного полипептида у больных акромегалией был повышен [44], в другой базальный уровень глюкозозависимого инсулинотропного полипептида не отличался от показателей здоровых людей, а после нагрузки глюкозой не регистрировали пик секреции [45]. Есть данные о том, что при акромегалии значимо повышен базальный уровень грелина, при этом базальные уровни глюкагона, глюкагоноподобного пептида-1 не отличаются от таковых у здоровых лиц, однако после нагрузки глюкозой не наблюдается физиологического снижения уровня глюкагона и повышения уровня глюкагоноподобного пептида-1 [45]. Вклад нарушений инкретинового ответа в патогенез нарушений углеводного обмена ждет дальнейшего изучения.

В ходе небольшого сравнительного исследования генетических аллелей, ассоциированных с развитием СД 2-го типа, не было обнаружено различий у пациентов с акромегалией и СД и без диабета. Это исследование указывает на то, что СД у больных акромегалией в первую очередь связан не с наследственными факторами, а с действием избытка ГР на метаболизм глюкозы [46].

В физиологических условиях ИРФ-1 увеличивает чувствительность к инсулину и его секрецию, а инсулин, в свою очередь, повышает количество рецепторов к ГР в печени и усиливает секрецию ИРФ-1 [43]. Инсулин и ИРФ-1 имеют структурное сходство, и рецепторы к ним являются членами



одного подкласса трансмембранных тирозинкиназных рецепторов [47]. ИРФ-1 обладает способностью связываться с рецептором инсулина, хотя и с более низким сродством, чем сам инсулин. ИРФ-1 активирует транспорт глюкозы в жировой ткани и мышцах, ингибирует глюконеогенез в печени, модулирует выработку глюкозы в печени и уменьшает уровень глюкозы в крови, одновременно снижая выработку инсулина [48]. В жировой ткани и мышцах (но не в печени) могут экспрессироваться гибридные рецепторы (гетеродимеры), которые состоят из одной субъединицы рецептора инсулина и одной субъединицы рецептора ИРФ-1 [47]. При связывании с таким рецептором ИРФ-1 активирует GLUT-4 и облегчает поглощение глюкозы этими тканями у здоровых людей. У лиц с ожирением и/или СД 2-го типа экспрессия гибридных рецепторов повышена [47], что, вероятно, служит компенсаторным ответом на снижение чувствительности к инсулину, а также отражает снижение чувствительности к ИРФ-1. При акромегалии, по всей видимости, тоже может развиваться резистентность к ИРФ-1 в условиях сопутствующей гиперинсулинемии из-за снижения регуляции или десенсibilизации рецепторов к ИРФ-1 [43]. При этом в условиях избытка ГР индекс инсулинорезистентности НОМА-IR коррелирует с уровнем ИРФ-1 [7, 40, 41, 49], однако подобные взаимосвязи с уровнем ГР либо не наблюдаются вовсе [7, 41, 49], либо слабые [40]. Это свидетельствует о том, что взаимные влияния ГР и ИРФ-1 на углеводный обмен сложные и зависят в том числе от секреции инсулина. Учитывая взаимодействие «ГР ↔ ИРФ-1 / инсулин ↔ ИРФ-1», можно предположить, что гиперинсулинемия способна оказывать больше негативных эффектов, чем собственно гипергликемия [43].

Нарушения углеводного обмена при акромегалии развиваются в тех случаях, когда диабетогенное действие ГР преобладает над инсулинсенсибилизирующим действием ИРФ-1. В условиях относительного снижения секреции инсулина нарушается и синтез ИРФ-1, поэтому при декомпенсации углеводного обмена уровень ИРФ-1 ниже как у пациентов с акромегалией, так и у больных СД 1-го и 2-го типов [50–53]. Этот феномен может затруднять диагностику акромегалии у пациентов с выраженными нарушениями углеводного обмена. По мере улучшения показателей гликемического контроля уровень ИРФ-1 повышается [51]. Следовательно, скрининг акромегалии среди пациентов с СД 2-го типа целесообразно проводить после компенсации нарушений углеводного обмена.

Влияние лечения акромегалии на состояние углеводного обмена

Лечение акромегалии и достижение целевых показателей ГР и ИРФ-1 снижают риск развития СД [28, 29] и могут привести к ремиссии ранее существовавшего СД [20, 25]. Однако существующие методы лечения акромегалии по-разному влияют на состояние углеводного обмена.

После нейрохирургического лечения, которое приводит к быстрому снижению концентрации ГР за счет удаления значительной части соматотропиномы, часто отмечается улучшение гликемического контроля [20], повышается чувствительность к инсулину [38, 41, 49] и даже может наступить ремиссия СД [25]. Интересно, что индекс НОМА-IR снижается уже через 9 дней после операции [49] – это отражает обратную взаимосвязь между активностью акромегалии и чувствительностью к инсулину. Вместе с тем ремиссия акромегалии после нейрохирургического лечения достигается не более чем в 50% случаев [1, 2, 54–56], в связи с чем может потребоваться медикаментозная терапия акромегалии.

В России для медикаментозного лечения акромегалии в арсенале эндокринолога есть аналоги соматостатина первого поколения (АССп) октреотид и ланреотид, агонисты дофамина и антагонист гормона роста пэгвисомант [1]. В отличие от хирургического вмешательства или лучевого лечения, которые влияют на метаболизм глюкозы опосредованно, через снижение концентраций ГР, препараты для медикаментозного лечения акромегалии могут напрямую действовать на углеводный обмен. Наиболее распространенный вид медикаментозного лечения при акромегалии – применение АССп октреотида и ланреотида [1]. Соматостатин – нативный ингибитор секреции ГР – вырабатывается в гипоталамусе, островках поджелудочной железы и верхних отделах желудочно-кишечного тракта. Различные соматостатиновые рецепторы (ССР) присутствуют не только на ГР-продуцирующих клетках аденогипофиза и соматотропином, но и на альфа- и бета-клетках островкового аппарата поджелудочной железы [57]. Октреотид и ланреотид обладают наибольшим сродством к ССР 2-го и (в меньшей степени) 5-го типов [58]; эти рецепторы наиболее часто обнаруживаются на клетках соматотропином. Активация ССР 2-го и 5-го типов приводит к снижению не только синтеза и секреции ГР, но и секреции глюкагона и инсулина [56].

Влияние АССп на метаболизм глюкозы будет зависеть от соотношения двух эффектов активации ССР 2-го типа у конкретного пациента:

1) улучшение чувствительности к инсулину на фоне снижения секреции ГР;

2) ухудшение гликемии на фоне подавления первой фазы постпрандиальной секреции инсулина.

По данным метаанализа, включавшего 47 исследований (1297 пациентов), в которых изучали изменения показателей углеводного обмена на фоне применения АССпп, отмечалось значимое снижение уровней инсулина натощак ($-6,67$ мЕд/л, 95% доверительный интервал (ДИ) от $-8,38$ до $-4,95$ мЕд/л; $p < 0,001$) и триглицеридов ($-0,37$ ммоль/л, 95% ДИ от $-0,47$ до $-0,27$ ммоль/л; $p < 0,001$), индексов НОМА-IR ($-1,57$, 95% ДИ от $-2,42$ до $-0,72$; $p < 0,001$) и НОМА- β ($-47,45$, 95% ДИ от $-73,15$ до $-21,76$; $p < 0,001$) без изменений уровня глюкозы натощак [59]. При этом повышались концентрации глюкозы в ответ на нагрузку глюкозой ($0,59$ ммоль/л, 95% ДИ $0,05$ – $1,13$ ммоль/л; $p = 0,032$) и наблюдалось небольшое, но статистически значимое увеличение уровня HbA1c ($0,12\%$, 95% ДИ $0,00$ – $0,25\%$; $p = 0,044$) [59]. В нескольких одноцентровых исследованиях было показано, что на фоне лечения АССпп доля пациентов с нарушениями углеводного обмена в целом по группе не меняется, но обусловлено это тем, что у некоторых пациентов происходит улучшение углеводного обмена, а у некоторых – ухудшение, и доля таких пациентов примерно одинаковая [60–63].

У пациентов с уже имеющимся нарушением толерантности к глюкозе или СД чаще регистрируют ухудшение показателей гликемии во время лечения АССпп [62]. Из 18 пациентов с акромегалией, исходно не страдавших диабетом и достигших биохимического контроля акромегалии на фоне лечения АССпп, у 6 пациентов наблюдалось значимое ухудшение углеводного обмена в течение 5 лет лечения, однако эти изменения были полностью обратимы после прекращения приема АССпп и хирургического лечения акромегалии [64]. Неблагоприятный эффект АССпп на показатели углеводного обмена хоть и реализуется при длительном лечении, но у лиц без имеющегося СД он обратим и может быть компенсирован снижением уровней ГР. Неконтролируемая акромегалия и/или ранее существовавший СД усугубляют реализацию неблагоприятного влияния АССпп на углеводный обмен.

Агонисты дофамина также используются в лечении акромегалии, но в меньшей степени, чем АССпп. Дофаминовые рецепторы 2-го типа экспрессируются в островках поджелудочной железы и адипоцитах [65, 66]. В отличие от АССпп агонисты дофамина улучшают показатели метаболизма глюкозы: улучшается толерантность к глюкозе, снижаются уровни инсулина и глюкагона, уменьшаются показатели инсулинорезистентности [65]. Агонисты дофамина в меньшей степени

подавляют секрецию ГР по сравнению с АССпп. Вероятно, благоприятные эффекты агонистов дофамина на углеводный обмен не зависят от их ГР-ингибирующих влияний. Основные механизмы могут включать снижение уровня глюкагона, прямое воздействие на адипоциты и подавление секреции пролактина [43].

Пэгвисомант представляет собой антагонист рецептора ГР человека. В отличие от АССпп он благоприятно влияет на гомеостаз глюкозы. Предполагаемыми механизмами улучшения углеводного обмена на фоне применения пэгвисоманта можно считать подавление липолитического эффекта ГР в жировой ткани (что должно улучшать чувствительность к инсулину) и блокаду прямого стимулирующего действия ГР на бета-клетки островкового аппарата поджелудочной железы (что может предотвращать истощение этих клеток). На фоне 5-летнего применения пэгвисоманта у 45 тщательно обследованных пациентов с акромегалией не было отмечено изменений HbA1c ($6,1 \pm 1,1\%$ исходно и $6,1 \pm 1,2\%$ через 5 лет лечения) и гликемии натощак, однако наблюдалось значимое снижение уровней инсулина натощак ($с 15,5 \pm 14,4$ до $7,2 \pm 5,6$ мЕд/л, $p < 0,001$), индекса НОМА-IR ($с 4,4 \pm 4,3$ до $2,0 \pm 1,5$, $p < 0,001$) и индекса НОМА- β ($с 143,9 \pm 124,7$ до $77,1 \pm 102,2$, $p < 0,001$) [67].

В открытом проспективном многоцентровом исследовании гомеостаза глюкозы у 53 пациентов с акромегалией после переключения с пролонгированного октреотида на пэгвисомант (32 недели наблюдения) было зафиксировано значимое снижение средней концентрации глюкозы натощак и уровня HbA1c, которое наблюдалось как у пациентов с СД, так и без него [68]. У пациентов с СД снижение HbA1c было более заметным, чем у больных без диабета ($-1,0$ и $-0,2\%$ соответственно) [68].

По данным международной базы данных ACROSTUDY, куда включены получающие пэгвисомант пациенты, на фоне лечения пэгвисомантом отмечалось снижение гликемии натощак у лиц со вторичным СД [69, 70], а также уменьшение частоты нарушения толерантности к глюкозе ($с 11,2$ до $6,4\%$) [70]. Среднее значение HbA1c через год лечения значимо снизилось и составляло $6,6 \pm 1,2\%$ против $7,0 \pm 1,4\%$ до начала лечения [70]. При анализе результатов 4-летнего лечения пэгвисомантом в группе пациентов с СД средний уровень глюкозы крови снизился с исходного $136,3 \pm 49,9$ мг/дл до $116,1 \pm 39,2$ мг/дл (среднее снижение $20,2$ мг/дл) [70]. По результатам метаанализа исследований изменений метаболизма глюкозы в ходе лечения пэгвисомантом отмечено значимое снижение гликемии натощак ($-0,80$ ммоль/л, 95% ДИ от $-1,06$ до $-0,55$;



$p < 0,001$), уровня инсулина натощак ($-5,31$ мЕд/л, 95% ДИ от $-10,23$ до $-0,39$; $p = 0,034$), HbA1c ($-0,43\%$, 95% ДИ от $-0,56$ до $-0,31$; $p < 0,001$) и индекса инсулинорезистентности НОМА-IR ($-0,61$, 95% ДИ от $-1,17$ до $-0,04$; $p = 0,034$) [71]. При этом изменение уровней глюкозы и инсулина фиксировали вне зависимости от динамики уровней ИРФ-1 [71]. Пэгвисомант можно рассматривать как вариант медикаментозного лечения акромегалии в тех случаях, когда отмечается ухудшение/декомпенсация углеводного обмена на фоне применения АССсп. [68, 72, 73]. Пэгвисомант – первое лекарственное средство, зарегистрированное для лечения акромегалии, на фоне применения которого значительно улучшаются показатели метаболизма глюкозы и может снижаться потребность в сахароснижающих препаратах [74].

Анализ данных ACROSTUDY показывает, что пациентам с СД требуются более высокие дозы пэгвисоманта для нормализации уровня ИРФ-1 [75]. Предположительно, это объясняется тем, что при дисфункции бета-клеток и снижении секреции инсулина соответственно снижается и количество рецепторов к ГР (как уже было сказано выше), поэтому для оказания эффектов антагониста ГР необходимы более высокие дозы.

Лечение сахарного диабета при акромегалии

С одной стороны, наиболее эффективный метод лечения СД на фоне эндокринопатий – устранение причины заболевания (в данном случае – достижение контроля акромегалии). С другой стороны, повреждение бета-клеток может быть уже необратимым, и в этом случае нарушения углеводного обмена будут персистировать даже после ремиссии заболевания. Именно поэтому для достижения удовлетворительного гликемического контроля у пациентов с акромегалией часто требуется специфическая сахароснижающая терапия.

Основные рекомендации по лечению СД при акромегалии гласят: необходимо следовать общим клиническим рекомендациям по лечению СД 2-го типа [1, 6, 76, 77]. Согласно общим подходам к лечению СД 2-го типа, одной из первых линий лечения является применение препаратов метформина [6], что соответствует и особенностям патогенеза нарушений углеводного обмена при акромегалии. Действительно, большинство пациентов с акромегалией и СД получают метформин в виде монотерапии или в сочетании с другими пероральными противодиабетическими препаратами [78]. Недавний систематический обзор и метаанализ эффектов сахароснижающих препаратов на различные онкологические заболевания показал значимое

уменьшение частоты колоректального рака на фоне применения метформина (по данным 18 исследований: относительный риск 0,85; 95% ДИ 0,78–0,92) [79]. На фоне применения метформина у пациентов с акромегалией отмечено также снижение частоты полипов толстой кишки [80], что дает дополнительные обоснования для применения метформина у больных с акромегалией и СД.

В литературе описаны два клинических случая применения у больных с акромегалией тиазолидиндионов, назначение которых обеспечило оптимальный гликемический контроль и позволило отменить инсулинотерапию [81, 82]. Гамма-рецептор, активирующий пролиферацию пероксисом (PPAR γ), экспрессируется в соматотропиномах, пролактиномах и гонадотропиномах, и по данным экспериментальных исследований тиазолидиндионы ингибируют секрецию ГР и пролактина, а также рост опухолевых клеток аденогипофиза *in vivo* и *in vitro* [83]. Возможно, для этой группы препаратов в будущем найдутся обоснования к применению именно у пациентов с гормонально-активными опухолями, однако исследований на эту тему пока не опубликовано.

Учитывая патогенез СД при акромегалии, применение препаратов сульфонилмочевины выглядит неоправданным. Напротив, перспективной кажется возможность применения ингибиторов натрий-глюкозного транспортера глюкозы 2-го типа (иНГЛТ-2). На примере серии 9 случаев применения иНГЛТ-2 у пациентов с акромегалией показано снижение HbA1c на 1% без побочных эффектов [84]. Ранее сообщалось о случае кетоацидоза на фоне применения иНГЛТ-2 у пациента с СД и акромегалией, однако активная акромегалия была диагностирована после назначения иНГЛТ-2 [85]. Интересно, что у пациентов с нарушениями углеводного обмена без акромегалии на фоне лечения иНГЛТ-2 отмечалось значимое повышение содержания гидроксипутирата, которое было нивелировано после введения антагониста ГР [86]. Гиперсекреция ГР сама по себе выступает провоцирующим фактором кетоацидоза [36]; по всей видимости, использование иНГЛТ-2 оправдано только у пациентов с биохимическим контролем акромегалии [87].

Таким образом, в настоящее время лечение СД при акромегалии проводится в соответствии с рекомендациями по лечению СД 2-го типа [6, 88]. Вместе с тем необходимо учитывать особенности действия противодиабетических препаратов и соотносить их с патогенезом развития нарушений углеводного обмена при акромегалии. В недавнем обзоре, посвященном нарушениям углеводного обмена при акромегалии, авторы предложили

условную классификацию пациентов с акромегалией в зависимости от степени нарушения гомеостаза глюкозы [43]:

- пациенты с инсулинорезистентностью и нормальной толерантностью к глюкозе;
- пациенты с инсулинорезистентностью и уже имеющимися нарушениями углеводного обмена (предиабет, СД);
- пациенты с ухудшением углеводного обмена, индуцированным приемом аналогов соматостатина:
 - ✓ пациенты с ранее существовавшими нарушениями углеводного обмена;
 - ✓ пациенты с впервые возникшими нарушениями углеводного обмена.

Эту классификацию можно использовать в целях персонализации выбора медикаментозной терапии нарушений углеводного обмена при акромегалии.

Интересно, что у пациентов с СД на фоне акромегалии отмечается низкая частота микрососудистых осложнений (нейропатия – 6%, ретинопатия – 20%) [78] и, напротив, высокая частота макрососудистых осложнений по сравнению с таковыми при СД 2-го типа [10]. Преобладание макрососудистых осложнений при СД более патогномично для акромегалии, и, возможно, скрининг гиперсекреции ГР целесообразно проводить в первую очередь в этой группе пациентов. Кроме того, высокая частота макрососудистых осложнений может быть маркером преимущественного вклада гиперинсулинемии (а не собственно гипергликемии) как в нарушениях углеводного обмена, так и в сопутствующие сердечно-сосудистые и онкологические заболевания.

Заключение

К ключевым факторам нарушения метаболизма глюкозы при акромегалии относятся резистентность к инсулину, возникающая главным образом из-за чрезмерного липолиза и дисфункции адипоцитов, и гиперинсулинемия, обусловленная и инсулинорезистентностью, и прямым стимулирующим действием ГР на секрецию инсулина. Действия ГР и ИРФ-1 в отношении углеводного обмена антагонистичны: ГР снижает,

а ИРФ-1 повышает чувствительность к инсулину. Если диабетогенный эффект ГР превосходит инсулин-сенсбилизирующий эффект ИРФ-1 в тканях-мишенях, это приводит к развитию предиабета или манифестного СД. Помимо общепуляционных факторов риска СД (возраст, масса тела, семейный анамнез), при акромегалии имеют значение еще степень повышения секреции ГР, длительность заболевания и женский пол.

Первое условие улучшения углеводного обмена – снижение уровней ГР в процессе лечения. Тем не менее при ведении пациента с акромегалией необходимо учитывать не только предрасполагающие факторы риска СД, но и разнонаправленные эффекты лечения на состояние углеводного обмена. Хирургические и лучевые методы воздействия на соматотропиному опосредованно улучшают углеводный обмен за счет снижения уровней ГР, тогда как эффекты медикаментозной терапии зависят от класса препаратов. На фоне лечения АССпп можно наблюдать как улучшение гликемического контроля за счет снижения уровня ГР, так и его ухудшение вследствие нарушения постпрандиального выброса инсулина (особенно у пациентов с уже имеющимися нарушениями углеводного обмена). Антагонист рецептора ГР пэгвисомант блокирует действие избытка ГР на ткани-мишени без подавляющего влияния на секрецию инсулина, что приводит к повышению эффективности контроля углеводного обмена. Пэгвисомант оказывает благотворное влияние на различные метаболические параметры, снижая уровни глюкозы в плазме натощак, HbA1c, инсулина в плазме натощак и НОМА-IR. Этот вид лечения может быть предпочтителен у пациентов с акромегалией и ухудшением углеводного обмена на фоне лечения аналогами соматостатина (особенно в тех случаях, когда не достигнуты целевые показатели биохимического контроля акромегалии).

Лечение нарушений углеводного обмена при акромегалии проводится в соответствии с общими подходами к терапии СД 2-го типа. Потенциал применения метформина, тиазолидиндионов и ИНГЛТ-2 у пациентов с акромегалией и СД ждет будущей оценки в проспективных интервенционных когортных исследованиях. ©

Дополнительная информация

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов

Оба автора внесли равный вклад в написание статьи. Оба автора прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией, согласны нести ответственность за все аспекты работы и гарантируют, что ими надлежащим образом были рассмотрены и решены вопросы, связанные с точностью и добросовестностью всех частей работы.



Список литературы / References

- Дедов ИИ, Молитвослова НН, Рожинская ЛЯ, Мельниченко ГА. Федеральные клинические рекомендации по клинике, диагностике, дифференциальной диагностике и методам лечения акромегалии. Проблемы Эндокринологии. 2013;59(6):4–18. doi: 10.14341/probl20135964-18. [Dedov II, Molitvoslova NN, Rozhinskaya LI, Mel'nichenko GA. [Russian Association of Endocrinologists National Practice Guidelines (clinical signs, diagnosis, differential diagnosis, treatment). Acromegaly]. Problems of Endocrinology. 2013;59(6):4–18. Russian. doi: 10.14341/probl20135964-18.]
- Fleseriu M, Langlois F, Lim DST, Varlamov EV, Melmed S. Acromegaly: pathogenesis, diagnosis, and management. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2022;10(11):804–826. doi: 10.1016/S2213-8587(22)00244-3.
- Белая ЖЕ, Голоунина ОО, Рожинская ЛЯ, Мельниченко ГА, Исаков МА, Луценко АС, Алексеева ТМ, Зенкова ТС, Пржиляковская ЕГ, Панюшкина ГМ, Илюхина ОБ, Иванова ЕИ, Кришталь ЕА, Вачугова АА, Пигарова ЕА, Дзеранова ЛК, Марова ЕИ, Арапова СД, Мамедова ЕО, Гребенникова ТА, Анциферов МБ, Древалъ АВ, Дедов ИИ. Эпидемиология, клинические проявления и эффективность различных методов лечения акромегалии по данным единого Российского регистра опухолей гипоталамо-гипофизарной системы. Проблемы Эндокринологии. 2020;66(1):93–103. doi: 10.14341/probl10333. [Belaya ZE, Golounina OO, Rozhinskaya LY, Melnichenko GA, Isakov MA, Lutsenko AS, Alekseeva T, Zenkova TS, Przhilyakovskaya EG, Panyushkina GM, Ilukhina OB, Ivanova EI, Krishtal EA, Vachygova AA, Pigarova EA, Dzeranova LK, Marova EI, Arapova SD, Mamedova EO, Grebennikova TA, Antsiferov MB, Dreval AV, Dedov II. [Epidemiology, clinical manifestations and efficiency of different methods of treatment of acromegaly according to the United Russian Registry of Patients with Pituitary Tumors]. Problems of Endocrinology. 2020;66(1):93–103. Russian. doi: 10.14341/probl10333.]
- Lavrentaki A, Paluzzi A, Wass JA, Karavitaki N. Epidemiology of acromegaly: review of population studies. *Pituitary*. 2017;20(1):4–9. doi: 10.1007/s11102-016-0754-x.
- Esposito D, Olsson DS, Franzén S, Miftaraj M, Nåtman J, Gudbjörnsdóttir S, Johannsson G. Effect of Diabetes on Morbidity and Mortality in Patients With Acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022;107(9):2483–2492. doi: 10.1210/clinem/dgac400.
- Дедов ИИ, Шестакова МВ, Майоров АЮ, ред. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Вып. 11. М.; 2023. Доступно на: <https://webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/algosd.pdf>. [Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY, editors. [Standards of specialized diabetes care]. 11th ed. Moscow; 2023. Russian. Available from: <https://webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/algosd.pdf>.]
- Alexopoulou O, Bex M, Kamenicky P, Mvoula AB, Chanson P, Maiter D. Prevalence and risk factors of impaired glucose tolerance and diabetes mellitus at diagnosis of acromegaly: a study in 148 patients. *Pituitary*. 2014;17(1):81–89. doi: 10.1007/s11102-013-0471-7.
- Dal J, Feldt-Rasmussen U, Andersen M, Kristensen LØ, Laurberg P, Pedersen L, Dekkers OM, Sørensen HT, Jørgensen JO. Acromegaly incidence, prevalence, complications and long-term prognosis: a nationwide cohort study. *Eur J Endocrinol*. 2016;175(3):181–190. doi: 10.1530/EJE-16-0117.
- Rosario PW. Frequency of acromegaly in adults with diabetes or glucose intolerance and estimated prevalence in the general population. *Pituitary*. 2011;14(3):217–221. doi: 10.1007/s11102-010-0281-0.
- Suda K, Fukuoka H, Iguchi G, Hirota Y, Nishizawa H, Bando H, Matsumoto R, Takahashi M, Sakaguchi K, Takahashi Y. The prevalence of acromegaly in hospitalized patients with type 2 diabetes. *Endocr J*. 2015;62(1):53–59. doi: 10.1507/endocrj.EJ14-0254.
- Dreval AV, Trigoloso IV, Misnikova IV, Kovalyova YA, Tishenina RS, Barsukov IA, Vinogradova AV, Wolffenbittel BH. Prevalence of diabetes mellitus in patients with acromegaly. *Endocr Connect*. 2014;3(2):93–98. doi: 10.1530/EC-14-0021.
- Gordon DA, Hill FM, Ezrin C. Acromegaly: a review of 100 cases. *Can Med Assoc J*. 1962;87(21):1106–1109.
- Kreze A, Kreze-Spirova E, Mikulecky M. Risk factors for glucose intolerance in active acromegaly. *Braz J Med Biol Res*. 2001;34(11):1429–1433. doi: 10.1590/s0100-879x2001001100009.
- Fieffe S, Morange I, Petrossians P, Chanson P, Rohrer V, Cortet C, Borson-Chazot F, Brue T, Delemer B; French Acromegaly Registry. Diabetes in acromegaly, prevalence, risk factors, and evolution: data from the French Acromegaly Registry. *Eur J Endocrinol*. 2011;164(6):877–884. doi: 10.1530/EJE-10-1050.
- Vallette S, Ezzat S, Chik C, Ur E, Imran SA, Van Uum S, Rivera J, Caspar-Bell G, Serri O. Emerging trends in the diagnosis and treatment of acromegaly in Canada. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013;79(1):79–85. doi: 10.1111/cen.12112.
- Fukuda I, Hizuka N, Muraoka T, Kurimoto M, Yamakado Y, Takano K, Ichihara A. Clinical features and therapeutic outcomes of acromegaly during the recent 10 years in a single institution in Japan. *Pituitary*. 2014;17(1):90–95. doi: 10.1007/s11102-013-0472-6.
- Lesén E, Granfeldt D, Houchard A, Dinét J, Berthoin A, Olsson DS, Björholt I, Johannsson G. Comorbidities, treatment patterns and cost-of-illness of acromegaly in Sweden: a register-linkage population-based study. *Eur J Endocrinol*. 2017;176(2):203–212. doi: 10.1530/EJE-16-0623.
- Petrossians P, Daly AF, Natchev E, Maione L, Blijdorp K, Sahnoun-Fathallah M, Auriemma R, Diallo AM, Hulting AL, Ferone D, Hana V Jr, Filipponi S, Sievers C, Nogueira C, Fajardo-Montaña C, Carvalho D, Hana V, Stalla GK, Jaffrain-Réa ML, Delemer B, Colao A, Brue T, Neggers SJCM, Zacharieva S, Chanson P, Beckers A. Acromegaly at diagnosis in 3173 patients from the Liège Acromegaly Survey (LAS) Database. *Endocr Relat Cancer*. 2017;24(10):505–518. doi: 10.1530/ERC-17-0253.
- González B, Vargas G, de Los Monteros ALE, Mendoza V, Mercado M. Persistence of Diabetes and Hypertension After Multimodal Treatment of Acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103(6):2369–2375. doi: 10.1210/clinem.2018-00325.
- Gatto F, Trifirò G, Lapi F, Cocchiara F, Campana C, Dell'Aquila C, Ferrajolo C, Arvigo M, Cricelli C, Giusti M, Ferone D. Epidemiology of acromegaly in Italy: analysis from a large longitudinal primary care database. *Endocrine*. 2018;61(3):533–541. doi: 10.1007/s12020-018-1630-4.
- Li YL, Zhang S, Guo XP, Gao L, Lian W, Yao Y, Deng K, Wang RZ, Xing B. Correlation analysis between short-term insulin-like growth factor-I and glucose intolerance status after transsphenoidal adenectomy in acromegalic patients: a large retrospective study from a single center in China. *Arch Endocrinol Metab*. 2019;63(2):157–166. doi: 10.20945/2359-3997000000118.
- Park KH, Lee EJ, Seo GH, Ku CR. Risk for Acromegaly-related Comorbidities by Sex in Korean Acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(4):dgz317. doi: 10.1210/clinem/dgz317.
- AlMalki MH, Ahmad MM, Buhary BM, Aljawair R, Alyamani A, Alhozali A, Alshahrani A, Alzahrani S, Nasser T, Alzahrani W, Raef H, Aldawish M, Elkhazimay A. Clinical features and therapeutic outcomes of patients with acromegaly in Saudi Arabia: a retrospective analysis. *Hormones (Athens)*. 2020;19(3):377–383. doi: 10.1007/s42000-020-00191-0.
- Guo X, Wang K, Yu S, Gao L, Wang Z, Zhu H, Xing B, Zhang S, Dong D. Patient Characteristics, Diagnostic Delays, Treatment Patterns, Treatment Outcomes, Comorbidities, and Treatment Costs of Acromegaly in China: A Nationwide Study. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:610519. doi: 10.3389/fendo.2020.610519.
- Matsubayashi K, Kawakami K. Prevalence, incidence, comorbidities, and treatment patterns among Japanese patients with acromegaly: a descriptive study using a nationwide claims database. *Endocr J*. 2020;67(10):997–1006. doi: 10.1507/endocrj.EJ20-0129.
- Berkmann S, Brun J, Schuetz P, Christ E, Mariani L, Mueller B. Prevalence and outcome of comorbidities associated with acromegaly. *Acta Neurochir (Wien)*. 2021;163(11):3171–3180. doi: 10.1007/s00701-021-04846-8.

27. Дедов ИИ, Шестакова МВ, Викулова ОК, Железнякова АВ, Исаков МА, Сазонова ДВ, Мокрышева НГ. Сахарный диабет в Российской Федерации: динамика эпидемиологических показателей по данным Федерального регистра сахарного диабета за период 2010–2022 гг. Сахарный диабет. 2023;26(2):104–123. doi: 10.14341/DM13035. [Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, Zheleznyakova AV, Isakov MA, Sazonova DV, Mokrysheva NG. [Diabetes mellitus in the Russian Federation: dynamics of epidemiological indicators according to the Federal Register of Diabetes Mellitus for the period 2010–2022]. Diabetes Mellitus. 2023;26(2):104–123. Russian. doi: 10.14341/DM13035.]
28. Yun SJ, Lee JK, Park SY, Chin SO. Descriptive Epidemiology and Survival Analysis of Acromegaly in Korea. J Korean Med Sci. 2021;36(23):e159. doi: 10.3346/jkms.2021.36.e159.
29. Colao A, Grasso LFS, Di Cera M, Thompson-Leduc P, Cheng WY, Cheung HC, Duh MS, Neary MP, Pedroncelli AM, Maamari R, Pivonello R. Association between biochemical control and comorbidities in patients with acromegaly: an Italian longitudinal retrospective chart review study. J Endocrinol Invest. 2020;43(4):529–538. doi: 10.1007/s40618-019-01138-y.
30. Tseng FY, Chen ST, Chen JF, Huang TS, Lin JD, Wang PW, Huey-Herng Sheu W, Chang TC; Acromegaly Registry Study Group. Correlations of clinical parameters with quality of life in patients with acromegaly: Taiwan Acromegaly Registry. J Formos Med Assoc. 2019;118(11):1488–1493. doi: 10.1016/j.jfma.2019.05.007.
31. Иловайская ИА. Оптимизация наблюдения и лечения пациентов с акромегалией при помощи инструмента САГИТ. Альманах клинической медицины. 2022;50(4):274–280. doi: 10.18786/2072-0505-2022-50-042. [Ilvayskaya IA. [Optimization of the follow-up and treatment of patients with acromegaly with the SAGIT® tool]. Almanac of Clinical Medicine. 2022;50(4):274–280. Russian. doi: 10.18786/2072-0505-2022-50-042.]
32. Giustina A, Bronstein MD, Chanson P, Petersenn S, Casanueva FF, Sert C, Houchard A, Melmed S. Staging and managing patients with acromegaly in clinical practice: baseline data from the SAGIT® validation study. Pituitary. 2019;22(5):476–487. doi: 10.1007/s11102-019-00977-5.
33. Mazziotti G, Gola M, Bianchi A, Porcelli T, Giampietro A, Cimino V, Doga M, Gazzaruso C, De Marinis L, Giustina A. Influence of diabetes mellitus on vertebral fractures in men with acromegaly. Endocrine. 2011;40(1):102–108. doi: 10.1007/s12020-011-9486-x
34. Cheng S, Gomez K, Serri O, Chik C, Ezzat S. The role of diabetes in acromegaly associated neoplasia. PLoS One. 2015;10(5):e0127276. doi: 10.1371/journal.pone.0127276.
35. Møller N, Jørgensen JO. Effects of growth hormone on glucose, lipid, and protein metabolism in human subjects. Endocr Rev. 2009;30(2):152–177. doi: 10.1210/er.2008-0027.
36. Vijayakumar A, Novosyadlyy R, Wu Y, Yakar S, LeRoith D. Biological effects of growth hormone on carbohydrate and lipid metabolism. Growth Horm IGF Res. 2010;20(1):1–7. doi: 10.1016/j.ghir.2009.09.002.
37. Shulman GI. Ectopic fat in insulin resistance, dyslipidemia, and cardiometabolic disease. N Engl J Med. 2014;371(12):1131–1141. doi: 10.1056/NEJMra1011035.
38. Biagetti B, Aulinas A, Casteras A, Pérez-Hoyos S, Simó R. HOMA-IR in acromegaly: a systematic review and meta-analysis. Pituitary. 2021;24(2):146–158. doi: 10.1007/s11102-020-01092-6.
39. Sun Q, Li X, Chen P, Chen L, Zhao X. The Beta-Cell Function and Glucose Profile of Newly Diagnosed Acromegalic Patients with Normal Glucose Tolerance. Int J Endocrinol. 2021;2021:3666692. doi: 10.1155/2021/3666692.
40. Niculescu DA, Dusceac R, Carageorghopol A, Popescu N, Poiana C. Disposition Index in Active Acromegaly. Front Endocrinol (Lausanne). 2019;10:637. doi: 10.3389/fendo.2019.00637.
41. Wasada T, Aoki K, Sato A, Katsumori K, Muto K, Tomonaga O, Yokoyama H, Iwasaki N, Babazono T, Takahashi C, Iwamoto Y, Omori Y, Hizuka N. Assessment of insulin resistance in acromegaly associated with diabetes mellitus before and after transsphenoidal adenomectomy. Endocr J. 1997;44(4):617–620. doi: 10.1507/endocrj.44.617.
42. Ferrau F, Albani A, Ciresi A, Giordano C, Cannavò S. Diabetes Secondary to Acromegaly: Physiopathology, Clinical Features and Effects of Treatment. Front Endocrinol (Lausanne). 2018;9:358. doi: 10.3389/fendo.2018.00358.
43. Moustaki M, Paschou SA, Xekouki P, Kotsa K, Peppas M, Psaltopoulou T, Kalantaridou S, Vryonidou A. Secondary diabetes mellitus in acromegaly. Endocrine. 2023;81(1):1–15. doi: 10.1007/s12020-023-03339-1.
44. Shekawat VS, Bhansali S, Dutta P, Mukherjee KK, Vaiphei K, Kochhar R, Sinha SK, Sachdeva N, Kurpad AV, Bhat K, Mudaliar S, Bhansali A. Glucose-dependent Insulinotropic Polypeptide (GIP) Resistance and β -cell Dysfunction Contribute to Hyperglycaemia in Acromegaly. Sci Rep. 2019;9(1):5646. doi: 10.1038/s41598-019-41887-7.
45. Мачехина ЛВ, Белая ЖЕ, Мельниченко ГА, Шестакова МВ. Углеводный обмен у пациентов с акромегалией и болезнью Иценко – Кушинга. Терапевтический архив. 2015;87(10):98–104. [Matchekhina LV, Belaia ZhE, Melnichenko GA, Shestakova MV. [Carbohydrate metabolism in patients with acromegaly and Itsenko-Cushing disease]. Terapevticheskii Arkhiv [Therapeutic Archive]. 2015;87(10):98–104. Russian. doi: 10.17116/terarkh2015871098-104.]
46. Жулидова АЮ, Филимонова АЮ, Твердова ЛВ, Никифоров АА, Урсяев ОМ, Дубинина ИИ. Полиморфные маркеры генов сахарного диабета у больных акромегалией. Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и Технические Науки. 2019;(11):154–159. [Zhulidova AY, Filimonova AY, Tverdova LV, Nikiforov AA, Uryasev OM, Dubinina II. [Polymorphic markers of the genes of diabetes mellitus in patients with acromegaly]. Modern Science: Actual Problems of Theory & Practice. Series of Natural and Technical Sciences. 2019;(11):154–159. Russian.]
47. Turvey SJ, McPhillie MJ, Kearney MT, Muench SP, Simmons KJ, Fishwick CWG. Recent developments in the structural characterisation of the IR and IGF1R: implications for the design of IR-IGF1R hybrid receptor modulators. RSC Med Chem. 2022;13(4):360–374. doi: 10.1039/d1md00300c.
48. Al-Samerria S, Radovick S. The Role of Insulin-like Growth Factor-1 (IGF-1) in the Control of Neuroendocrine Regulation of Growth. Cells. 2021;10(10):2664. doi: 10.3390/cells10102664.
49. Mori K, Iwasaki Y, Kawasaki-Ogita Y, Honjo S, Hamamoto Y, Tatsuoka H, Fujimoto K, Ikeda H, Wada Y, Takahashi Y, Takahashi J, Koshiyama H. Improvement of insulin resistance following transsphenoidal surgery in patients with acromegaly: correlation with serum IGF-I levels. J Endocrinol Invest. 2013;36(10):853–859. doi: 10.3275/8964.
50. Singla M, Kaur Saini J. Diabetes Mellitus of Pituitary Origin: A Case Report. touchREV Endocrinol. 2021;17(1):68–70. doi: 10.17925/EE.2021.17.1.68.
51. Suda K, Matsumoto R, Fukuoka H, Iguchi G, Hirota Y, Nishizawa H, Bando H, Yoshida K, Odake Y, Takahashi M, Sakaguchi K, Ogawa W, Takahashi Y. The influence of type 2 diabetes on serum GH and IGF-I levels in hospitalized Japanese patients. Growth Horm IGF Res. 2016;29:4–10. doi: 10.1016/j.ghir.2016.03.002.
52. Chisalita SI, Ludvigsson J. Insulin-Like Growth Factor-1 at Diagnosis and during Subsequent Years in Adolescents with Type 1 Diabetes. J Diabetes Res. 2018;2018:8623560. doi: 10.1155/2018/8623560.
53. Соркина ЕЛ, Чичкова ВВ, Скляник ИА, Шестакова МВ, Мельниченко ГА, Баркан А. Роль глюкозы и инсулина в метаболической регуляции секреции гормона роста. Проблемы Эндокринологии. 2021;67(1):52–59. doi: 10.14341/probl12660. [Sorkina EL, Chichkova VV, Sklyanik IA, Shestakova MV, Mel'nichenko GA, Barkan A. The role of glucose and insulin in the metabolic regulation of growth hormone secretion. Problems of Endocrinology. 2021;67(1):52–59. doi: 10.14341/probl12660.]
54. Астафьева ЛИ, Калинин ПЛ, Кадашев БА. Современная диагностика и послеоперационный мониторинг пациентов с акромегалией в условиях нейрохирургической клиники. Вопросы нейрохирургии. 2017;81(1):58–62. [Astaf'eva LI, Kalinin PL, Kadashev BA. Modern diagnosis and postoperative monitoring of acromegaly patients at a neurosurgical clinic. Voprosy Neirokhirurgii [Neurosurgery Issue]. 2017;81(1):58–62. doi: 10.17116/neiro201780758-62.]



55. Луценко АС, Белая ЖЕ, Пржиялковская ЕГ, Лапшина АМ, Никитин АГ, Азизян ВН, Иващенко ОВ, Григорьев АЮ, Мельниченко ГА. Оценка краткосрочной и долгосрочной ремиссии акромегалии после эндоскопической трансназальной аденомэктомии. *Проблемы Эндокринологии*. 2022;68(6):67–75. doi: 10.14341/probl13192. [Lutsenko AS, Belaya ZE, Przhiyalkovskaya EG, Lapshina AM, Nikitin AG, Azizyan VN, Ivaschenko OV, Grigoriev AY, Melnichenko GA. [Short-term and long-term remission after endoscopic transnasal adenomectomy in patients with acromegaly]. *Problems of Endocrinology*. 2022;68(6):67–75. Russian. doi: 10.14341/probl13192.]
56. Циберкин АИ, Цой УА, Черebilло ВЮ, Полежаев АВ, Гуссарова НВ, Гринева ЕН. Оценка результатов трансфеноидальной аденомэктомии при акромегалии с применением различных критериев ремиссии. *Вопросы нейрохирургии*. 2019;83(1):98–104. [Tsiberkin AI, Tsoy UA, Cherebillo VYu, Polezhaev AV, Gussarova NV, Grineva EN. Evaluation of transsphenoidal adenomectomy outcomes in acromegaly using different remission criteria. *Voprosy Neurokhirurgii [Neurosurgery Issue]*. 2019;83(1):98–104. doi: 10.17116/neiro20198301198.]
57. Braun M. The somatostatin receptor in human pancreatic β -cells. *Vitam Horm*. 2014;95:165–193. doi: 10.1016/B978-0-12-800174-5.00007-7.
58. Giustina A, Mazziotti G, Maffezzoni F, Amoroso V, Berruti A. Investigational drugs targeting somatostatin receptors for treatment of acromegaly and neuroendocrine tumors. *Expert Opin Investig Drugs*. 2014;23(12):1619–1635. doi: 10.1517/13543784.2014.942728.
59. Cozzolino A, Feola T, Simonelli I, Puliani G, Pozza C, Giannetta E, Gianfrilli D, Pasqualetti P, Lenzi A, Isidori AM. Somatostatin Analogs and Glucose Metabolism in Acromegaly: A Meta-analysis of Prospective Interventional Studies. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018. doi: 10.1210/jc.2017-02566. Epub ahead of print.
60. Древалъ АВ, Тригелосова ИВ, Виноградова АВ, Иловайская ИА. Распространенность сахарного диабета среди больных акромегалией. *Проблемы эндокринологии*. 2012;58(3):9–11. [Dreval' AV, Trigolosova IV, Vinogradova AV, Ilovaïskaia IA. [The prevalence of diabetes mellitus among the patients with acromegaly]. *Problems of Endocrinology*. 2012;58(3):9–11. Russian.]
61. Shen M, Wang M, He W, He M, Qiao N, Ma Z, Ye Z, Zhang Q, Zhang Y, Yang Y, Cai Y, ABuDuoReYi-Mu Y, Lu Y, Lu B, Shou X, Wang Y, Ye H, Li Y, Li S, Zhao Y, Cao X, Zhang Z. Impact of Long-Acting Somatostatin Analogues on Glucose Metabolism in Acromegaly: A Hospital-Based Study. *Int J Endocrinol*. 2018;2018:3015854. doi: 10.1155/2018/3015854.
62. Colao A, Auriemma RS, Savastano S, Galdiero M, Grasso LF, Lombardi G, Pivonello R. Glucose tolerance and somatostatin analog treatment in acromegaly: a 12-month study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(8):2907–2914. doi: 10.1210/jc.2008-2627.
63. Caron PJ, Petersenn S, Houchard A, Sert C, Bevan JS; PRIMARYS Study Group. Glucose and lipid levels with lanreotide autogel 120 mg in treatment-naïve patients with acromegaly: data from the PRIMARYS study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2017;86(4):541–551. doi: 10.1111/cen.13285.
64. Cappellani D, Urbani C, Sardella C, Scattina I, Marconcini G, Lupi I, Manetti L, Marcocci C, Bogazzi F. Diabetes mellitus induced by somatostatin analogue therapy is not permanent in acromegalic patients. *Endocrinol Diabetes Metab*. 2018;2(1):e00033. doi: 10.1002/edm2.33.
65. Lopez Vicchi F, Luque GM, Brie B, Nogueira JP, Garcia Tornadu I, Becu-Villalobos D. Dopaminergic drugs in type 2 diabetes and glucose homeostasis. *Pharmacol Res*. 2016;109:74–80. doi: 10.1016/j.phrs.2015.12.029.
66. Auriemma RS, De Alcubierre D, Pirchio R, Pivonello R, Colao A. Glucose Abnormalities Associated to Prolactin Secreting Pituitary Adenomas. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:327. doi: 10.3389/fendo.2019.00327.
67. Pirchio R, Auriemma RS, Montini ME, Vergura A, Pivonello R, Colao A. Control of acromegaly in more than 90% of patients after 10 years of pegvisomant therapy: an European referral centre real-life experience. *J Endocrinol Invest*. 2023;46(5):1027–1038. doi: 10.1007/s40618-022-01980-7.
68. Barkan AL, Burman P, Clemmons DR, Drake WM, Gagel RF, Harris PE, Trainer PJ, van der Lely AJ, Vance ML. Glucose homeostasis and safety in patients with acromegaly converted from long-acting octreotide to pegvisomant. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(10):5684–5691. doi: 10.1210/jc.2005-0331.
69. Bernabeu I, Pico A, Venegas E, Aller J, Alvarez-Escolá C, García-Arnés JA, Marazuela M, Jonsson P, Mir N, García Vargas M; Spanish ACROSTUDY Group. Safety of long-term treatment with Pegvisomant: analysis of Spanish patients included in global ACROSTUDY. *Pituitary*. 2016;19(2):127–137. doi: 10.1007/s1102-015-0691-0.
70. Brue T, Lindberg A, Jan van der Lely A, Akersblad AC, Koltowska-Hägström M, Gomez R, Droste M, Hey-Hadavi J, Strasburger CJ, Camacho-Hübner C. Diabetes in patients with acromegaly treated with pegvisomant: observations from Acrostudy. *Endocrine*. 2019;63(3):563–572. doi: 10.1007/s12020-018-1792-0.
71. Feola T, Cozzolino A, Simonelli I, Sbardella E, Pozza C, Giannetta E, Gianfrilli D, Pasqualetti P, Lenzi A, Isidori AM. Pegvisomant Improves Glucose Metabolism in Acromegaly: A Meta-Analysis of Prospective Interventional Studies. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(7):2892–2902. doi: 10.1210/jc.2018-02281.
72. Giustina A, Barkan A, Beckers A, Biermasz N, Biller BMK, Boguszewski C, Bolanowski M, Bonert V, Bronstein MD, Casanueva FF, Clemmons D, Colao A, Ferone D, Fleseriu M, Frara S, Gadelha MR, Ghigo E, Gurnell M, Heaney AP, Ho K, Ioachimescu A, Katznelson L, Kelestimir F, Koppchick J, Krsek M, Lamberts S, Losa M, Luger A, Maffei P, Marazuela M, Mazziotti G, Mercado M, Mortini P, Neggers S, Pereira AM, Petersenn S, Puig-Domingo M, Salvatori R, Shimon I, Strasburger C, Tsagarakis S, van der Lely AJ, Wass J, Zatelli MC, Melmed S. A Consensus on the Diagnosis and Treatment of Acromegaly Comorbidities: An Update. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(4):dgz096. doi: 10.1210/clinem/dgz096.
73. Bhattacharya S, Kalra S, Dutta D, Khandelwal D, Singla R. The Interplay Between Pituitary Health and Diabetes Mellitus – The Need for 'Hypophyseal-Vigilance'. *Eur Endocrinol*. 2020;16(1):25–31. doi: 10.17925/EE.2020.16.1.25.
74. Vila G, Jørgensen JOL, Luger A, Stalla GK. Insulin Resistance in Patients With Acromegaly. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:509. doi: 10.3389/fendo.2019.00509.
75. Droste M, Domberg J, Buchfelder M, Mann K, Schwanke A, Stalla G, Strasburger CJ. Therapy of acromegalic patients exacerbated by concomitant type 2 diabetes requires higher pegvisomant doses to normalise IGF1 levels. *Eur J Endocrinol*. 2014;171(1):59–68. doi: 10.1530/EJE-13-0438.
76. Baroni MG, Giorgino F, Pezzino V, Scaroni C, Avogaro A. Italian Society for the Study of Diabetes (SID)/Italian Endocrinological Society (SIE) guidelines on the treatment of hyperglycemia in Cushing's syndrome and acromegaly. *J Endocrinol Invest*. 2016;39(2):235–255. doi: 10.1007/s40618-015-0404-6.
77. Störmann S, Schopohl J. Drug treatment strategies for secondary diabetes in patients with acromegaly. *Expert Opin Pharmacother*. 2020;21(15):1883–1895. doi: 10.1080/14655656.2020.1789098.
78. Cambuli VM, Galdiero M, Mastinu M, Pigliaru F, Auriemma RS, Ciresi A, Pivonello R, Amato M, Giordano C, Mariotti S, Colao A, Baroni MG. Glycometabolic control in acromegalic patients with diabetes: a study of the effects of different treatments for growth hormone excess and for hyperglycemia. *J Endocrinol Invest*. 2012;35(2):154–159. doi: 10.3275/7685.
79. Chen Y, Mushashi F, Son S, Bhatti P, Dummer T, Murphy RA. Diabetes medications and cancer risk associations: a systematic review and meta-analysis of evidence over the past 10 years. *Sci Rep*. 2023;13(1):11844. doi: 10.1038/s41598-023-38431-z.
80. Albertelli M, Nazzari E, Dotto A, Grasso LF, Sciallero S, Pirchio R, Reborà A, Boschetti M, Pivonello R, Ricci Bitti S, Colao AAL, Ferone D. Possible protective role of metformin therapy on colonic polyps in acromegaly: an exploratory cross-sectional study. *Eur J Endocrinol*. 2021;184(3):419–425. doi: 10.1530/EJE-20-0795.
81. Gradiser M, Matovinovic M, Vrkljan M. Decrease in growth hormone and insulin-like



growth factor (IGF)-1 release and amelioration of acromegaly features after rosiglitazone treatment of type 2 diabetes mellitus a patient with acromegaly. *Croat Med J.* 2007;48(1):87–91.

82. Watanabe A, Komine F, Nirei K, Tamura K, Nabe K, Aiba N, Kamoshida S, Otsuka M, Okubo H, Kanou M, Sawada S, Uchiyama T, Nakamura S, Arakawa Y. A case of secondary diabetes mellitus with acromegaly improved by pioglitazone. *Diabet Med.* 2004;21(9):1049–1050. doi: 10.1111/j.1464-5491.2004.01299.x.
83. Heaney AP, Fernando M, Melmed S. PPAR-gamma receptor ligands: novel therapy for pituitary adenomas. *J Clin Invest.* 2003;111(9):1381–1388. doi: 10.1172/JCI16575.
84. Zaina A, Grober Y, Abid A, Arad E, Golden E, Badarny S. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors treatment in acromegalic patients with diabetes – a case series and literature review. *Endocrine.* 2021;73(1):65–70. doi: 10.1007/s12020-021-02718-w.
85. Quarella M, Walser D, Brändle M, Fournier JY, Bilz S. Rapid Onset of Diabetic Ketoacidosis After SGLT2 Inhibition in a Patient With Unrecognized Acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(5):1451–1453. doi: 10.1210/jc.2017-00082.
86. da Rocha AF, Pereira Junior PS, Calefi GS, Marquezine GF, Morimoto HK, Mazzuco TL, de Faria EC, Urbano MR, Carrilho AJF. Growth hormone directly favors hepatic ketogenesis in persons with prediabetes or type 2 diabetes mellitus treated with empagliflozin. *Endocrine.* 2021;73(2):325–330. doi: 10.1007/s12020-021-02730-0.
87. Adnan Z. Sodium Glucose Co-transporter Inhibitors in Patients with Acromegaly and Diabetes. *Trends Endocrinol Metab.* 2019;30(2):77–79. doi: 10.1016/j.tem.2018.11.007.
88. Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, Gabbay RA, Green J, Maruthur NM, Rosas SE, Del Prato S, Mathieu C, Mingrone G, Rossing P, Tankova T, Tsapas A, Buse JB. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2022. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care.* 2022;45(11):2753–2786. doi: 10.2337/dc22-0034.

Diabetes mellitus in acromegaly: prevalence, pathophysiological particulars and treatment strategies

I.A. Ilovayskaya¹ • G.R. Galstyan^{1,2}

The prevalence of diabetes mellitus in acromegaly is significantly higher than that in the general population. Carbohydrate metabolism abnormalities often precede other phenotypic manifestations of acromegaly. The review presents data on the prevalence of carbohydrate metabolism disorders in acromegaly and describes their pathophysiological characteristics and approaches to treatment.

Growth hormone (GH) excess is recognized as a key factor of glucose homeostasis abnormalities due to decreased insulin sensitivity (resulting from active lipolysis) and direct stimulation of insulin secretion. Insulin-like growth factor 1 (IGF1) improves insulin sensitivity; however, the GH diabetogenic effects prevail over the insulin-sensitizing impact of IGF1. Surgical and radiation treatment for somatotropinoma may indirectly improve carbohydrate metabolism, because they decrease the GH levels. Treatment with first generation somatostatin analogues can both improve glycemic control due to decreased GH levels and worsen it due to deterioration of postprandial insulin release, especially in patients with already manifest carbohydrate

metabolism disorders. The GH receptor antagonist pegvisomant blocks the effects of excess GH on the target tissues without suppressing insulin secretion, which results in better glucose control; treatment with this agent can be preferred in patients with acromegaly and diabetes mellitus. Management of carbohydrate metabolism disorders in acromegaly is done in accordance with general treatment principles for type 2 diabetes mellitus.

Key words: acromegaly, carbohydrate metabolism disorders, diabetes mellitus, growth hormone, somatotropinoma, somatostatin analogues, growth hormone receptor antagonist

For citation: Ilovayskaya IA, Galstyan GR. Diabetes mellitus in acromegaly: prevalence, pathophysiological particulars and treatment strategies. *Almanac of Clinical Medicine.* 2023;51(6):344–354. doi: 10.18786/2072-0505-2023-51-037.

Received 27 October 2023; revised 10 November 2023; accepted 21 November 2023; published online 7 December 2023

Irena A. Ilovayskaya – MD, PhD, Professor, Head of Department of Neuroendocrinal Diseases, Unit of General Endocrinology¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3261-7366>

✉ Ul. Shchepkina 61/2, Moscow, 129110, Russian Federation. E-mail: irena.ilov@yandex.ru

Gagik R. Galstyan – MD, PhD, Professor, Head of Unit of General Endocrinology¹; Head of Department of Diabetic Foot²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6581-4521>. E-mail: galstyangagik964@gmail.com

Conflict of interests

The authors declare that there is no conflict of interests.

Authors' contribution

Both authors have equally contributed to the manuscript. Both authors have read and approved the final version of the manuscript before submission, agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work have been appropriately investigated and resolved.

¹Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); ul. Shchepkina 61/2, Moscow, 129110, Russian Federation

²Endocrinology Research Centre; ul. Dmitriya Ul'yanova 11, Moscow, 117292, Russian Federation