

Г.А. Мельниченко^{1,2}, И.В. Глинкина¹, Д.М. Суровцева¹¹ ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова
Минздрава России² Институт клинической эндокринологии ФГБУ ЭНЦ Минздрава России, Москва

«Другие типы» диабета: контринсулярные гормоны и генетическая предрасположенность, новые возможности диагностики и лечения

Статья посвящена специфическим типам сахарного диабета и другим нарушениям углеводного обмена, развивающимся при различных эндокринопатиях: гиперкортицизме, акромегалии, гиперпаратиреозе, феохромоцитоме и других. В статье представлены эпидемиология нарушений углеводного обмена и патофизиологические механизмы развития гипергликемии при различных эндокринопатиях, обоснована необходимость скрининга эндокринопатий среди плохо поддающихся коррекции лиц с нарушениями углеводного обмена, охарактеризованы цели и тактика сахароснижающей терапии у этих пациентов. Представлены распространенность и профилактика поздних осложнений сахарного диабета.

Ключевые слова: другие типы сахарного диабета, контринсулярные гормоны, гиперкортицизм, акромегалия, гиперпаратиреоз, феохромоцитомы.

50

Сахарный диабет (СД) — группа метаболических нарушений, которые характеризуются синдромом хронической гипергликемии вследствие нарушения секреции эндогенного инсулина в поджелудочной железе и/или ограничения его действия на периферии. Согласно классификации, предложенной Всемирной организацией здравоохранения в 1999 году, выделяют 4 основных типа СД: СД 1-го типа, СД 2-го типа, гестационный СД, а также другие типы СД (так называемый «вторичный» СД), к которым относятся генетические дефекты функции β -клеток, генетические дефекты действия инсулина, болезни экзокринной части поджелудочной железы; СД, индуцированный лекарствами или химическими веществами, СД инфекционной природы, необычные формы иммуноопосредованного СД, генетические синдромы с СД и СД при различных эндокринопатиях.

Эпидемиология

В ноябре 2011 года Международная диабетическая ассоциация выпустила 5-е издание Атласа по СД: в насто-

ящее время в мире распространенность СД 1 и 2-го типов (СД1, СД2) среди лиц в возрасте 20–79 лет составляет 366 млн, при этом половина случаев (183 млн) приходится на недиагностированный СД [1]. Гестационный сахарный диабет встречается у 4–6% беременных. Истинная распространенность других типов СД до сих пор остается неизвестной.

Вторичный СД и другие нарушения углеводного обмена, обусловленные гиперпродукцией контринсулярных гормонов, могут развиваться при многих эндокринопатиях (табл. 1): акромегалии (распространенность заболевания 40–125 случаев/1 млн [2]), гиперкортицизме (39,1 случаев/1 млн [3]), синдроме тиреотоксикоза (1,2–6,3% популяции [4]), первичном гиперпаратиреозе (1% популяции [5]), нейроэндокринных опухолях (феохромоцитоме — 5 случаев/1 млн [6], глюкагономе, соматостатиноме), первичном гиперальдостеронизме (0,04–1% популяции [7]). Субклинический гиперкортицизм выявляется у 2–5% пациентов с ожирением и СД2 с плохим контролем гликемии [8], а субклиническая акромегалия составляет 1,3 случая на 1000 пациентов с СД2 [9], что при

G.A. Melnichenko^{1,2}, I.V. Glinkina¹, D.M. Surovceva¹¹ Sechenov First Moscow Medical University² Institute of clinical endocrinology Scientific Centre of Endocrinology Ministry of Healthcare and Social Development of the Russian Federation, Moscow

«Other types» of diabetes: contra-insular hormones and genetic predisposition, new horizons of diagnostics and treatment

This article deals with various specific types of diabetes mellitus and other carbohydrate metabolism distortions occurring against the background of different endocrinopathies: hypercorticism, acromegaly, hyperparathyroidism, pheochromocytoma and other. Epidemiology of carbohydrate metabolism distortions as well as pathophysiological mechanisms of hyperglycemia development in various endocrinopathies are included in the article, the necessity of endocrinopathy screening among patients with refractory carbohydrate metabolism distortions is substantiated, objectives and tactics of glucose-reduction-therapy in these patients are defined. This article also contains data upon prevalence and prevention of long-term complications of diabetes mellitus.

Key words: other types of diabetes mellitus, contra-insular hormones, hypercorticism, acromegaly, hyperparathyroidism, pheochromocytoma.

Таблица 1. Распространенность нарушений углеводного обмена при эндокринопатиях [6, 10–14]

Заболевание	Распространенность нарушений углеводного обмена
Акромегалия	Европа: НТГ — 28,2–46%, СД — 19–56% ФГБУ ЭНЦ МЗ РФ: НТГ — 11%, СД — 23%
Гиперкортицизм	Европа: НТГ — 30,6–59%, СД — 28–35% Mission Study: НТГ+СД — 39%
Феохромоцитома	НТГ/транзиторная гипергликемия/СД: Европа — 10–40%, ФГБУ ЭНЦ МЗ РФ — 12,5%
Первичный гиперпаратиреоз	Европа: НТГ — 40%, СД — 8% ФГБУ ЭНЦ МЗ РФ: НТГ — 27%, СД — 12,7%
Первичный гиперальдостеронизм	Германский регистр: СД — 23% (vs. 10% контроль) Франция: НТГ+ СД — 46,7% (vs. 46,5% контроль)

наличии в РФ 2,8 млн человек с СД2 является достаточно заметным количеством.

Патогенез

Развитие нарушений углеводного обмена при эндокринопатиях может быть обусловлено инсулинорезистентностью периферических тканей, снижением секреции инсулина, активацией глюконеогенеза и гликогенолиза в печени и повышением абсорбции глюкозы в кишечнике (рис. 1).

При акромегалии нарушения углеводного обмена не зависят от пола, возраста, наследственной предрасположенности, длительности и активности заболевания. В то же время доказано, что риск развития СД при эндогенном гиперкортицизме ассоциирован с полиморфизмом генов, кодирующих глюкокортикоидный рецептор (ГКР) [16]. ГКР кодируется как минимум 4 генами: *BclI*, *N363S*, *ER22/23EK* и *A3669G*. Распространенность СД у носителей гена *A3669G* значительно ниже, чем у носителей wild-type (19 vs. 68%; $p = 0,001$), несмотря на более высокий уровень как утреннего ($21,7 \pm 6$ vs. $27,3 \pm 8,6$ мкг/дл; $p = 0,009$), так и ночного (в 24.00) кортизола ($18,8 \pm 5,8$ vs. $24,0 \pm 8,0$ мкг/дл; $p = 0,01$). Таким образом, ген *A3669G* ГКР играет протективную роль в развитии СД при эндогенном гиперкортицизме.

Биомедицинская ремиссия гиперкортицизма приводит лишь к частичной ремиссии нарушений углеводного обмена (рис. 2), что частично можно объяснить сохраняющимся висцеральным ожирением [17]. При переходе акромегалии в неактивную фазу распространенность нарушений углеводного обмена зависит от проводимой терапии: аналоги соматостатина, которые в настоящее время широко применяются для консервативного лечения акромегалии, снижают секрецию инсу-

лина β -клетками поджелудочной железы. Таким образом, уровень гликемии и распространенность нарушений углеводного обмена у пациентов с акромегалией в неактивной фазе после хирургического лечения ниже, чем на фоне терапии аналогами соматостатина (см. рис. 2) [18].

При тиреотоксикозе и феохромоцитоме гипергликемия носит транзиторный характер и полностью исчезает после проведения адекватного лечения.

Диагностика

В настоящее время разработаны методы ранней диагностики эндокринопатий.

Для диагностики эндогенного гиперкортицизма рекомендуется исследовать уровень свободного кортизола в суточной моче, проводить малую пробу с дексаметазоном или оценивать уровень свободного кортизола в слюне в 23:00–24:00 [19]. Последний метод обладает рядом преимуществ: не требует госпитализации, участия среднего персонала, фармакологического вмешательства, является безболезненным и нетрудоемким, занимает мало времени, не нуждается в предварительной экстракции в отличие от кортизола в суточной моче. Кроме того, содержание кортизола в слюне не зависит от ее объема и остается стабильным до 7 дней даже при комнатной температуре.

Для диагностики акромегалии рекомендуется исследовать уровень инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1). В качестве скринингового метода также обсуждается возможность применения опросников, позволяющих выявить людей с морфометрическими изменениями и последующим исследованием у них ИФР-1 [20].

Скрининговым методом для диагностики тиреотоксикоза является определение уровня тиреотропного гормона, первичного гиперпаратиреоза — определение уровня ионизированного кальция в плазме, феохромоцитомы — свободных метанефринов в плазме и конъюгированных метанефринов в моче.

Осложнения

Известно, что хроническая гипергликемия является основным фактором риска развития микроваскулярных осложнений СД и нейропатии, а также вносит вклад в развитие макроваскулярных СД. Описан лишь один случай пролиферативной ретинопатии при эндогенном гиперкортицизме [21]. Возможно, это обусловлено, с одной стороны, достаточно ранней диагностикой гиперкортицизма, а с другой — лишь 50% выживаемостью пациентов в прошлом веке, т.е. поздние осложнения просто не успевали развиваться [22]. При акромегалии распро-

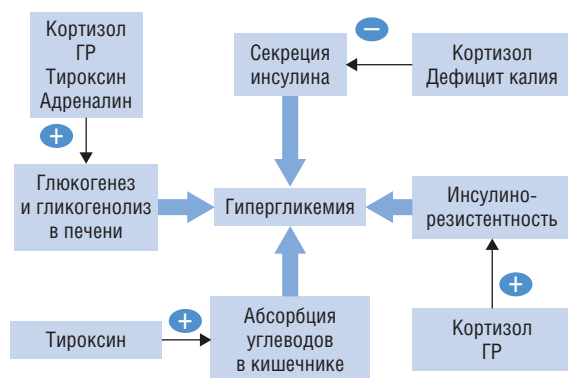


Рис. 1. Патогенез контринсулярной гипергликемии [10, 15]

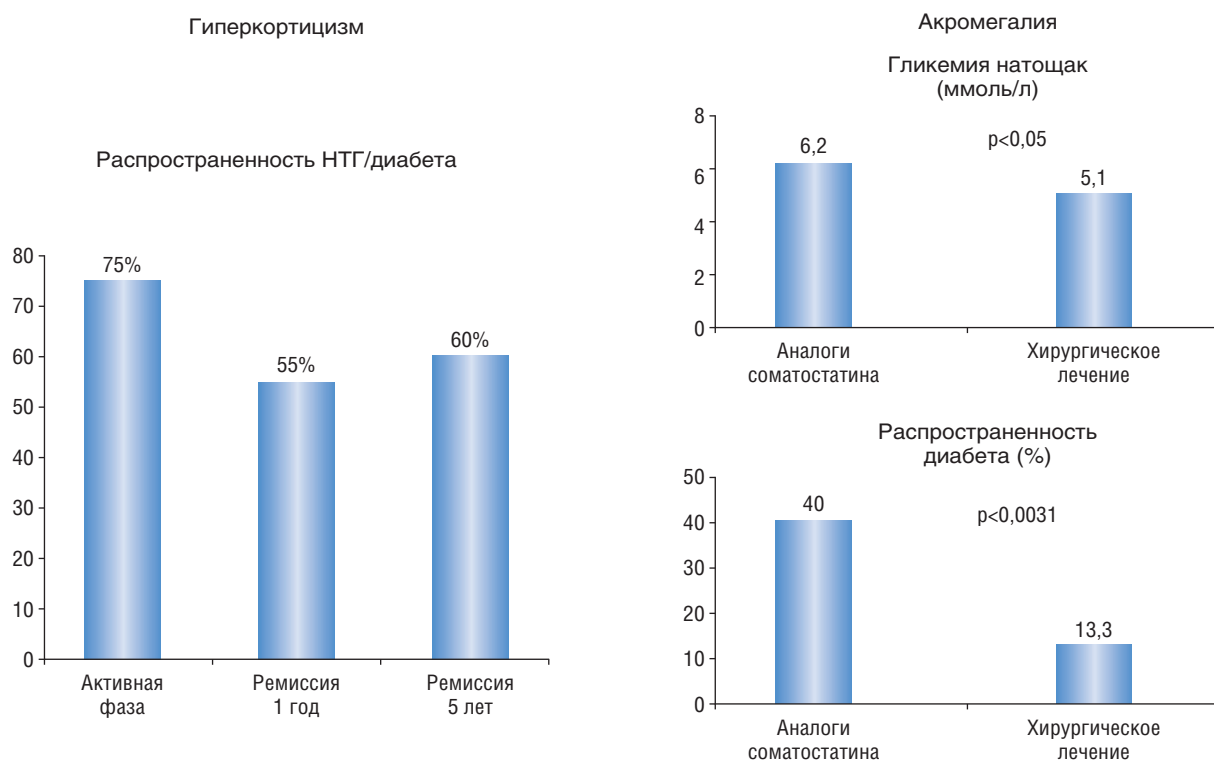


Рис. 2. Распространенность нарушений углеводного обмена на фоне «биомедицинской ремиссии» гиперкортицизма и акромегалии

страненность ретинопатии составляет 20%, при нефропатии — 6%, что обусловлено торпидным течением заболевания и поздней диагностикой [23]. В целом же, данных о распространенности осложнений СД при эндокринопатиях, сопровождающихся хронической гипергликемией, крайне мало, что обусловлено, прежде всего, отсутствием скрининга. Это абсолютно оправдано при феохромоцитоме и тиреотоксикозе вследствие транзиторного характера гипергликемии и казуистически низкой вероятности развития осложнений СД. Однако в случае с эндогенным гиперкортицизмом и акромегалией концепция должна быть иной. В настоящее время 5-летняя выживаемость пациентов с эндогенным гиперкортицизмом после адекватно проведенной терапии не отличается от сопоставимых по полу и возрасту сверстников [24], однако даже на фоне ремиссии более чем у половины пациентов остаются выявленные ранее нарушения углеводного обмена [17]. Для лечения акромегалии успешно применяются аналоги соматостатина, которые позволяют достигать ремиссии основного заболевания, но снижают секрецию инсулина и таким образом вносят вклад в хроническую гипергликемию [18]. Таким образом, распространенность осложнений СД при гиперкортицизме и акромегалии требует дальнейшего изучения.

Стратегия сахароснижающей терапии

Стратегия сахароснижающей терапии предполагает решение как минимум двух существующих проблем:

- **Достижение «хирургически приемлемой гликемии».** Для большинства эндокринопатий терапией «первой линии» при отсутствии противопоказаний является хирургическое лечение. В связи с этим одной из целей сахароснижающей терапии является обеспечение возможности максимально безопасного проведе-

ния оперативного вмешательства: гликемии натощак <126 мг/дл (7 ммоль/л) и гликемии в «случайной точке» <200 мг/дл (11,1 ммоль/л) [24].

- **Достижение и поддержание эугликемии** с целью профилактики возникновения и прогрессирования поздних осложнений СД при акромегалии и, возможно, при гиперкортицизме.

Тактика сахароснижающей терапии

При тиреотоксикозе и феохромоцитоме гипергликемия, как уже обсуждалось выше, носит транзиторный характер, поэтому не оказывает влияния на прогноз для пациента и, вероятнее всего, не требует специальной коррекции даже при подготовке к проведению оперативного вмешательства. Необходимо лишь помнить, что предшествующий СД «занижает» тяжесть тиреотоксикоза за счет ложного снижения уровней свободных Т4 и Т3.

При акромегалии и гиперкортицизме, несмотря на необходимость достижения «хирургически приемлемой гликемии», а также поддержания эугликемии для профилактики развития поздних осложнений СД, отсутствуют четкие алгоритмы лечения гипергликемии. Терапия должна быть патогенетической и направлена на уменьшение инсулинорезистентности, для чего могут применяться бигуаниды (метформин), препараты инсулина и его аналогов, а также на увеличение секреции инсулина, что может быть достигнуто при помощи препаратов сульфонилмочевины, ингибиторов ДПП-4 или аналогов/агонистов ГПП-1. При выборе сахароснижающих препаратов необходимо учитывать высокий кардиометаболический риск, а также особенности каждого заболевания: склонность пациентов с гиперкортицизмом к сепсису, изменения кожи и подкожно-жировой клетчатки при акромегалии.

REFERENCES

1. IDF Diabetes Atlas, 5th edition. URL: <http://www.idf.org>
2. Katznelson L., Atkinson J.L., Cook D.M. et al. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of acromegaly-2011 update. *Endocr. Pract.* 2011; 17 (Suppl. 4): 1–44.
3. Steffensen C., Bak A.M., Rubeck K.Z. et al. Epidemiology of Cushing's syndrome. *Neuroendocrinology*. 2010; 92 (Suppl. 1): 1–5. [Epub 2010 Sep 10].
4. Kronenberg H.M., Melmed S., Polonsky K.S., Larsen P.R. Williams textbook of endocrinology. 11th edition. *Elsevier Health Sciences*. 2008.
5. Rostomyan L.G., Rojinskaya L.Ya., Mokrysheva N.G. i dr. Epidemiologiya pervichnogo giperparatireoza. *Lechaschii vrach*. 2010; 11: 25–28.
6. Dedov I.I., Bel'cevich D.G., Kuznecov N.S., Mel'nichenko G.A. Feohromocitoma. *M.: Prakticheskaya medicina*. 2005.
7. Schirpenbach C., Segmiller F., Diederich S. et al. The Diagnosis and Treatment of Primary Hyperaldosteronism in Germany. Results on 555 Patients From the German Conn Registry. *Dtsch Arztebl Int*. 2009; 106: 305–311.
8. Catargi B., Rigalleau V., Poussin A. et al. Occult Cushing's syndrome in type-2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003; 88 (12): 5808–13.
9. Rosario P.W. Frequency of acromegaly in adults with diabetes or glucose intolerance and estimated prevalence in the general population. *Pituitary*. 2011; 14 (3): 217–221.
10. Resmini E., Minuto F., Colao A., Ferone D. Secondary diabetes associated with principal endocrinopathies: the impact of new treatment modalities. *Acta Diabetol*. 2009; 46 (2): 85–95. [Epub 2009 Mar 26].
11. Resmini E., Minuto F., Colao A., Ferone D. The European Registry on Cushing's syndrome: 2-year experience. Baseline demographic and clinical characteristics. ERCUSYN Study Group. *Eur. J Endocrinol*. 2011; 165 (3): 383–92. [Epub 2011 Jun 29].
12. Reincke M., Meisinger C., Holle R. et al. Is primary aldosteronism associated with diabetes mellitus. Results of the German Conn's Registry. Participants of the German Conn's Registry. *Horm Metab Res*. 2010; 42 (6): 435–9. [Epub 2010 Jan 29].
13. Matrozoza J., Steichen O., Amar L. et al. Fasting plasma glucose and serum lipids in patients with primary aldosteronism: a controlled cross-sectional study. *Hypertension*. 2009; 53 (4): 605–10. [Epub 2009 Feb 16].
14. Taylor W.H., Khaleeli A.A. Prevalence of primary hyperparathyroidism in patients with diabetes mellitus. *Diabetic Medicine*. 1997; 14: 386–389.
15. Moller N., Jorgensen J.O. Effects of growth hormone on glucose, lipid and protein metabolism in human subjects. *Endocr Rev*. 2009; 30 (2): 152–77. [Epub 2009 Feb 24].
16. Trementino L., Appolloni G., Concettoni C. et al. Association of glucocorticoid receptor polymorphism A3669G with decreased risk of developing diabetes in patients with Cushing's syndrome. 2012; 166 (1): 35–42. [Epub 2011 Nov 2].
17. Pivonello R., De Martino M.C., De Leo M. et al. Cushing's syndrome: aftermath of the cure. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2007; 51 (8): 1381–91.
18. Tzanela M., Vassiliadi D.A., Gavalas N. et al. Glucose homeostasis in patients with acromegaly treated with surgery or somatostatin analogues. *Clin Endocrinol*. 2011 Feb 2. doi: 10.1111/j.1365-2265.2011.03996.x. [Epub ahead of print].
19. Belaya Zh.E., Il'in A.V., Mel'nichenko G.A. i soavt. *Ozhirenie i metabolism*. 2011; 2 (27): 56–64.
20. Rosario P.W., Calsolari M.R. Screening for acromegaly by application of a simple questionnaire evaluating the enlargement of extremities in adult patients seen at primary health care units. *Pituitary*. 2011 Mar 8. [Epub ahead of print].
21. Cassar J., Kohner E.M., Joplin G.F. Diabetic retinopathy in Cushing's disease. *Postgrad Med J*. 1981; 57 (672): 645–6.
22. Plotz C.M., Knowlton A.I., Ragan C. The natural history of Cushing's syndrome. *Am J Med*. 1952; 13 (5): 597–614.
23. Cambuli V.M., Galdiero M., Mastinu M. et al. Glycometabolic control in Acromegalic patients with Diabetes: a study of the effects of different treatments for GH excess and for hyperglycaemia. *J Endocrinol Invest*. 2011 Apr 28. [Epub ahead of print].
24. Standards of Medical Care in Diabetes. *American Diabetes Association*. 2008.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Мельниченко Галина Афанасьевна, академик РАМН, директор института клинической эндокринологии ФГБУ ЭНЦ Минздравсоцразвития России, Москва

Адрес: 117036, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11

Тел.: (495)500-00-96

E-mail: teofrast2000@mail.ru

Глинкина Ирина Владимировна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры эндокринологии ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздравсоцразвития России

Адрес: 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

E-mail: irina_glinkina@rambler.ru

Суровцева Дарья Михайловна, аспирант кафедры эндокринологии ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздравсоцразвития России

Адрес: 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Тел.: (499)248-38-67

E-mail: dmsurovtseva@mail.ru