

## ОСОБЕННОСТИ МЕТАБОЛИЗМА У ПАЦИЕНТОВ С АКРОМЕГАЛИЕЙ ДО И ПОСЛЕ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

*Людмила Сергеевна Павлова, Татьяна Алексеевна Зыкова*

(Северный государственный медицинский университет, Архангельск, ректор – д.м.н., проф., акад. РАМН П.И. Сидоров, кафедра факультетской терапии с курсом эндокринологии, зав. – д.м.н., проф. О.А. Миролюбова)

**Резюме.** Рассматриваются патогенетические факторы нарушений метаболизма у пациентов с акромегалией до и после лечения. Обсуждаются вопросы инсулинорезистентности, дислипидемии, изменения в уровне адипокинов, маркеров воспаления и костного метаболизма. Также рассматривается вопрос недостаточности соматотропного гормона, возникшей в результате лечения акромегалии, и факторов риска, ассоциированных с ней.

**Ключевые слова:** акромегалия, инсулинорезистентность, дислипидемия, адипокины.

## THE FEATURES OF METABOLISM IN PATIENTS WITH ACROMEGALY BEFORE AND AFTER PATHOGENETIC THERAPY

*L.S. Pavlova, T.A. Zykova*

(Northern State Medical University, Arkhangelsk)

**Summary.** The pathogenetic factors of metabolic disorders in patients with acromegaly before and after therapy are considered. The problems of insulin resistance, dyslipidemia, changes in adipokines, markers of inflammation and bone metabolism are discussed. The growth hormone deficiency, as a result of treatment of acromegaly, and risk factors, associated with it, are also discussed.

**Key words:** acromegaly, insulin resistance, dyslipidemia, adipokines.

Акромегалия ассоциирована с целым спектром значимых нарушений метаболизма, обуславливающих повышенную заболеваемость и смертность пациентов [11,15]. Влияние метаболических дисфункций в когорте больных акромегалией тем больше, чем выше степень активности заболевания, однако многие больные в процессе лечения не достигают критериев, соответствующих «полной ремиссии», несмотря на использование современных методик. В лучших центрах полная ремиссия достигается в 80-90% при наличии у пациента микроаденомы и составляет около 50% при макроаденомах, еще более снижаясь в случаях инвазии опухоли [41]. Эти данные позволяют рассматривать проблему метаболических нарушений у пациентов с акромегалией как актуальную и определяют необходимость изучения ассоциированных с ними факторов риска преждевременной смерти как до применения патогенетической терапии, так и после нее, поскольку почти у половины пациентов невозможно достижение полной ремиссии заболевания.

*1. Активная акромегалия и инсулинорезистентность.* Для активной стадии акромегалии особенно характерны различные нарушения метаболизма глюкозы, и наиболее часто у данных пациентов выявляют нарушение толерантности к глюкозе и сахарный диабет [14,39]. Известно, что этим пациентам свойственна инсулинорезистентность, сопровождающаяся гиперинсулинемией [20], более высокие показатели индекса инсулинорезистентности HOMA-IR и отношения триглицеридов к липопротеинам высокой плотности [62,60]. В нескольких исследованиях была показана прямая взаимосвязь между уровнем соматотропного гормона и степенью нарушения толерантности к глюкозе, а также с выраженностью инсулинорезистентности как печеночной, так и периферической [35]. Все эти данные подтверждают возможность формирования у пациентов с акромегалией комплекса метаболических отклонений, относящихся к факторам риска атеросклероза. Имеются данные о том, что достижение компенсации активной акромегалии в результате оперативного лечения или терапии аналогами соматостатина сопровождается снижением соматотропного гормона (СТГ) и инсулиноподобного фактора роста 1 типа и способствует снижению инсулинорезистентности, оцениваемой с помощью индекса HOMA-IR [42]. Патогенез СТГ-индуцированной инсулинорезистентности недостаточно изучен. Получены данные, что гормон роста ингибирует фосфорилирование рецептора инсулина и одну из главных сигнальных молекул пострецепторного пути инсулина – IRS-1, что сопровождается снижением периферической инсулинорезистентности. Кроме того, было показано, что избытоксоматотропного гормона стимулирует глюконеогенез и липолиз, что приводит к повышению уровня свободных жирных кислот в крови, которые, в свою очередь, подавляют инсулин-стимулированное окисление глюкозы и усугубляют инсулинорезистентность [13]. Интересно, что инсулиноподобный фактор роста 1 типа, наоборот, улучшает чувствительность к инсулину и тем самым «противостоит» неблагоприятным эффектам соматотропного гормона на чувствительность к глюкозе [13,49].

В патогенезе нарушений метаболизма глюкозы значимая роль принадлежит дисфункции  $\beta$ -клеток. В клинических исследованиях дисфункция  $\beta$ -клеток чаще всего оценивается по индексу HOMA-B, который позволяет оценить секрецию инсулина в состоянии натощак. При плохой компенсации акромегалии и повышенных уровнях соматотропного гормона и инсулиноподобного фактора роста 1 типа резервные возможности  $\beta$ -клеток истощаются, что клинически проявляется нарушенной толерантностью к глюкозе или сахарным диабетом [14,39].

2. *Акромегалия и липидный профиль.* Много исследований было посвящено изучению липидного профиля у пациентов с акромегалией. Уровни триглицеридов и общего холестерина у пациентов с акромегалией в большинстве исследований были повышены [7,20,28,35,62], а содержание липопротеинов высокой плотности либо понижено [52], либо не изменено [7,19]. Также, имеются данные, что у пациентов с акромегалией часто определяют повышение уровня липопротеинов низкой и очень низкой плотности [35,62] и аполипопротеина В [7]. По данным выполненных исследований, уровень триглицеридов у пациентов с акромегалией снижается при терапии аналогами соматостатина с достижением хорошего контроля заболевания [17]. Вышеописанные нарушения липидного профиля при акромегалии во многом обусловлены инсулинорезистентностью, но, вместе с тем, гормон роста имеет и прямое влияние на метаболизм липидов. Соматотропный гормон ингибирует липопротеин-липазу жировой ткани и стимулирует гормон-чувствительную липазу, причем последняя отвечает за высвобождение свободных жирных кислот из жировой ткани, которые в последующем используются печенью для синтеза триглицеридов [21,43,44].

3. *Факторы воспаления и акромегалия.* В исследовании М. Kałuzny и соавт. (2010) были оценены показатели фибриногена, как одного из провоспалительных факторов. Оказалось, что как в группе активной акромегалии, так и в группе с достигнутой ремиссией заболевания, показатели фибриногена были выше относительно группы контроля без акромегалии. Таким образом, отсутствовала существенная разница по концентрации фибриногена между группой активной акромегалии и группой с достигнутой ремиссией заболевания, что свидетельствует о сохраняющемся риске сердечно-сосудистых и опухолевых заболеваний в когорте пациентов с акромегалией. Авторы данной работы обнаружили корреляцию между минимальным уровнем соматотропного гормона (СТГ) в процессе выполнения орального глюкозотолерантного теста и уровнем фибриногена в группе активной акромегалии, что может свидетельствовать о возможном влиянии повышенного уровня СТГ на концентрацию фибриногена. Более высокий уровень фибриногена у пациентов с активной акромегалией в сравнении с контрольной группой подтверждается и результатами других исследований [20,62]. Вместе с тем, в некоторых из них было получено значимое снижение содержания фибриногена у пациентов после достижения хорошего контроля акромегалии [62]. Уровень С-реактивного белка у пациентов с активной акромегалией был более низким в сравнении с группой акромегалии, в которой достигнута компенсация заболевания [20,35,62]. Лишь в одном исследовании такой разницы получено не было [28]. Также было показано, что пациенты с акромегалией имеют более низкие значения С-реактивного белка (СРБ) по сравнению с контрольной группой здоровых, которые повышаются после терапии пегвисомантом [52]. При терапии аналогами соматостатина уровень СРБ также значимо повышается в сравнении со значением до терапии [20]. Необходимо отметить, что по результатам многих исследований уровень СРБ отрицательно коррелировал с уровнем соматотропного гормона [8,26,37]. С-реактивный белок продуцируется в печени активированными моноцитами при воздействии цитокинов. Соматотропный гормон действует через рецепторы, принадлежащие к надсемейству цитокиновых рецепторов, и активация его рецептора вызывает молекулярный сигнал, аналогичный цитокиновому. Высокие концентрации гормона роста могут конкурировать с провоспалительными цитокинами и, таким образом, могут снижать уровень С-реактивного белка [6,35]. Можно предположить, что через этот механизм соматотропный гормон защищает эндотелий и сосуды. Существует и другая гипотеза взаимосвязи уровня С-реактивного белка и соматотропного гормона: гормон роста обладает липолитической активностью. Жировая ткань же является источником продукции интерлейкина-6, который стимулирует синтез С-реактивного белка [36]. В пользу этой гипотезы говорит тот факт, что в исследовании М. Kałuzny и соавт. (2010) уровень С-реактивного белка у пациентов с акромегалией отрицательно коррелировал с индексом массы тела. Так или иначе, можно допустить, что низкие уровни С-реактивного белка при активной акромегалии в своем роде препятствуют другим параметрам кардио-васкулярного риска, таким как дислипидемия, артериальная гипертензия, сахарный диабет и др. Данное предположение может быть поводом для размышления при оценке того факта, что пациенты с акромегалией имеют меньшую толщину интима-медиа, чем та, которую предполагало наличие их факторов риска [45].

4. *Жировая ткань и акромегалия.* У пациентов с активной акромегалией снижено содержание жировой ткани и повышено содержание тощей массы вследствие липолитического и анаболического эффектов соматотропного гормона (СТГ) [24,25,34,56,60], причем в исследовании P.U. Freda и соавт. (2008) были получены интересные данные: при акромегалии снижено содержание висцеральной и подкожной жировой ткани, но повышено содержание межмышечной жировой ткани. Последнее, вероятно, может быть ассоциировано с СТГ-индуцированной инсулинорезистентностью. До конца не ясно, каким образом повышение содержания межмышечной жировой ткани снижает чувствительность к инсулину, но существуют гипотезы, что причиной может служить нарушение кровотока в мышцах, снижение диффузионной способности инсулина или повышение локальной концентрации свободных жирных кислот [24]. Жировая ткань секретирует множество цитокинов, которые могут вызвать дисфункцию адипоцитов и способствовать инсулинорезистентности (в частности, измененная активность в системе интерлейкина-1 и интерлейкина-6 и др.), а также дисфункции  $\beta$ -клеток [22,58,66]. Например, интерлейкин-1 $\beta$  вызывает нарушение функции  $\beta$ -клеток и их апоптоз, а антагонист рецептора интерлейкина-1 защищает клетки от действия последнего, и его содержание снижено при сахарном диабете 2 типа [40,51]. В исследовании T. Ueland и соавт. (2010) было показано, что у пациентов с активной акромегалией в сравнении с группой контроля было низкое содержание антагониста рецептора интерлейкина-1 (IL-1Ra) и повышено содержание

интерлейкина-1 $\beta$ , при этом сниженный показатель IL-1Ra положительно коррелировал со сниженным общим содержанием жировой ткани. Одновременно в макрофагах инсулиноподобный фактор роста 1 типа (ИФР-1) и соматотропный гормон (СТГ) значительно снижали высвобождение антагониста рецептора интерлейкина-1 и повышали высвобождение интерлейкина-1 $\beta$ . Таким образом, повышение уровня ИФР-1/СТГ может вести к нарушению функции  $\beta$ -клеток через влияние на жировую ткань и цитокин интерлейкин-1 $\beta$ .

Логично предположить, что изменения в составе жировой ткани ведут и к изменению в обмене таких гормонов как лептин, грелин и адипонектин. Получены данные о том, что избыток гормона роста ассоциирован со сниженным уровнем лептина [18,31,54,60]. Нормализация соматотропного гормона и инсулиноподобного фактора роста 1 типа может способствовать увеличению уровня циркулирующего лептина, независимо от изменений индекса массы тела [18], в то же время гормон роста может напрямую взаимодействовать с жировой тканью и снижать экспрессию гена лептина в жировой ткани [32], что и дает возможность предположить наличие как прямого, так и непрямого эффектов. T. Ueland и соавт.(2010) выявили отрицательную корреляционную связь между содержанием лептина и уровнем гормона роста. В другом исследовании уровень лептина у пациентов с акромегалией коррелировал с индексом массы тела как до, так и после нормализации соматотропного гормона и инсулиноподобного фактора роста 1 типа [46], причем после нормализации уровень лептина повышался [18,46]. В здоровой популяции уровень лептина выше у женщин. При акромегалии уровень лептина также оказался более высоким у женщин, чем у мужчин, как при активной, так и при контролируемой формах заболевания [46]. В популяции здоровых инсулин стимулирует выработку лептина [1]. Положительная корреляция между лептином и индексом инсулинорезистентности НОМА-IR, наблюдаемая в группе контроля, не выявляется в группе акромегалии [54]. Лептин снижен у пациентов с акромегалией, несмотря на имеющуюся гиперинсулинемию. Таким образом, инсулин, по-видимому, не является главным регулятором уровня лептина при акромегалии. Назначение же лептина способно уменьшить инсулинорезистентность и дислипидемию. При липоатрофическом диабете так же, как и при акромегалии, наблюдаются низкие уровни лептина ввиду отсутствия жировой ткани при наличии инсулинорезистентности вследствие нарушения процессов депонирования жира в адипоцитах и жировой дистрофии печени [5]. Низкий уровень лептина при акромегалии, по аналогии с липоатрофическим диабетом, может играть роль в развитии инсулинорезистентности.

Грелин способствует высвобождению гормона роста из передней доли гипофиза, так как является лигандом для рецептора стимулятора (GHS-R) его секреции. Ацилированная (активная) форма грелина активирует экспрессию клеток GHS-R [19]. Помимо гормона роста на продукцию грелина влияют многие факторы, в том числе и уровень инсулина: инсулин действует как ингибитор грелина [50]. Подавление грелина плазмы происходит независимо от профиля соматотропного гормона: уровень грелина снижается как у пациентов с активной акромегалией [23], так и у здоровых людей [10,23]. Вследствие отрицательной обратной связи между соматотропным гормоном и инсулиноподобным фактором роста 1 типа с одной стороны, и грелином с другой, пациенты с активной стадией акромегалии имеют более низкие значения последнего в сравнении с контрольной группой здоровых [12]. Уровень инсулина и индекс инсулинорезистентности НОМА-IR отрицательно коррелируют с уровнем грелина у пациентов с акромегалией до терапии [42]. Уровень грелина у пациентов с активной стадией акромегалии значительно возрастает после оперативного лечения, но при этом концентрации как общего, так и активного грелина не достигают показателей здоровых лиц в течение раннего послеоперационного периода при нормализации соматотропного гормона непосредственно после операции, что, вероятно, может быть связано с замедленным восстановлением функции клеток и замедленной нормализацией инсулиноподобного фактора роста 1 типа [42,57]. При терапии же аналогами соматостатина уровень грелина снижается на фоне терапии (в среднем на 47%) без взаимосвязи с уровнем подавления соматотропного гормона (СТГ) и инсулиноподобного фактора роста 1 типа (ИФР-1), что может говорить о многофакторном влиянии на концентрацию грелина у пациентов с акромегалией, а не только повышенного содержания СТГ/ИФР-1. Как до лечения, так и после хирургического вмешательства и терапии аналогами соматостатина, уровень грелина остается подавленным в ходе орального глюкозотолерантного теста [42].

Особенно много разночтений в данных литературы о содержании и реакции адипонектина на разные факторы. Адипонектин синтезируется в печени и мышцах, причем экспрессия их рецепторов и содержание адипонектина снижается под воздействием инсулина [59]. Научные работы, целью которых было изучение адипонектина у пациентов с акромегалией, имели противоречивые результаты. Ранее упоминалось, что пациенты с акромегалией имеют более низкий процент содержания жировой ткани по сравнению со здоровыми лицами с тем же весом. Так как адипонектин имеет отрицательную корреляцию с содержанием жировой ткани, то теоретически пациенты с акромегалией должны иметь более высокие уровни адипонектина относительно контрольной группы, подобранной по индексу массы тела. В то же время инсулинорезистентность и гиперинсулинемия, свойственные пациентам с акромегалией, должны наоборот, снижать концентрацию адипонектина. В исследовании J.V. Silha и соавт. (2003) были получены результаты, свидетельствующие о повышении содержания адипонектина, несмотря на тенденцию к повышению инсулинорезистентности в группе акромегалии в сравнении с группой контроля здоровых, подобранной по возрасту, полу и индексу массы тела. В контрольной группе адипонектин имел слабую корреляцию с

белком, связывающим инсулиноподобный фактор роста 1 типа. Так как последний регулируется инсулином, результат предполагает, что в норме адипонектин имеет связь с чувствительностью к инсулину. Данная корреляция не была получена в группе акромегалии. В другом исследовании также были получены данные о повышении содержания адипонектина у пациентов с акромегалией в сравнении с контрольной группой [53]. В то же время другие авторы, наоборот, выявили снижение его содержания [56], а удаление опухоли при активной акромегалии привело к повышению сывороточной концентрации адипонектина [64]. В исследовании же T. Ueland и соавт. (2010) вообще не было выявлено различия в содержании адипонектина между группой акромегалии и контрольной.

*5. Энергетический гомеостаз и костный метаболизм у больных акромегалией.* Интерес исследователей в последнее время привлекают механизмы взаимодействия энергетического и костного метаболизма. В ряде исследований было показано, что дефицит остеокальцина ассоциирован со сниженной секрецией инсулина, инсулинорезистентностью, гипергликемией и ожирением, предполагая взаимосвязь между костным метаболизмом и метаболизмом глюкозы [38,48]. Более того, терапия остеокальцином стимулировала экспрессию инсулина в  $\beta$ -клетках *in vitro* и улучшала толерантность к глюкозе *in vivo*. Известно, что костный обмен повышен при акромегалии, а биохимические маркеры костеобразования и резорбции костной ткани коррелируют с уровнями циркулирующих соматотропного гормона и инсулиноподобного фактора роста 1 типа, предполагая их прямой эффект на остеобласты и остеокласты [9,61,65]. T. Ueland и соавт. (2006) выявили снижение минеральной плотности костной ткани у женщин с активной акромегалией в сравнении с группой контроля (но не у мужчин) независимо от степени активности заболевания и уровня половых гормонов. M. Wolanowski и соавт. (2006) выявили, что анаболический эффект гормона роста на костную ткань распространяется только на проксимальную часть бедра у мужчин. В исследовании же N. Sucinza и соавт. (2009) результаты свидетельствовали о повышении содержания только остеокальцина в сравнении с контрольной группой, а содержание С-концевого телопептида было снижено, причем пациенты с активной формой акромегалии имели более высокую минеральную плотность костной ткани в сравнении с пациентами с ремиссией заболевания [56].

В исследовании T. Ueland и соавт. (2010) у пациентов с активной акромегалией в сравнении с контрольной группой здоровых, подобранной по полу, возрасту и индексу массы тела, было значительно повышено содержание остеокальцина, причем его уровень коррелировал с активностью заболевания (оцениваемой по уровню инсулиноподобного фактора роста 1 типа), а также отрицательно коррелировал с уровнем антагониста рецептора интерлейкина-1. По результатам множественной регрессии только остеокальцин был определен как положительный предиктор инсулинорезистентности и функции  $\beta$ -клеток у пациентов с активной акромегалией. Также добавление соматотропного гормона и инсулиноподобного фактора роста 1 типа к остеокальцину *in vitro* в данном исследовании приводило к подавлению секреции инсулина, тогда как один остеокальцин стимулировал секрецию этого гормона. Таким образом, положительная корреляция инсулинорезистентности и остеокальцина отражает, вероятно, повышение функции бета клеток в ответ на инсулинорезистентность при акромегалии. Подтверждением данной теории являются результаты исследования, доказывающие, что гормон роста стимулирует пролиферацию  $\beta$ -клеток и продукцию инсулина [30].

*6. Соматотропная недостаточность – как положительный результат лечения или ухудшение отдаленного прогноза у больных акромегалией?*

В процессе течения акромегалии у пациентов возникают клинические ситуации, обусловленные не только избытком соматотропного гормона (СТГ), но и его недостатком – дефицит СТГ, как правило, возникает на фоне лечения.

Как избыток, так и недостаток гормона роста оказывают негативный эффект на функциональное состояние сердечно-сосудистой системы [2,16,27]. Данная проблема – не редкая ситуация в клинической практике. В исследовании S. Pekic и соавт. (2006) доля пациентов с недостаточностью соматотропного гормона составила 43% среди подвергнутых радикальной терапии (оперативное лечение или оперативное лечение и лучевая терапия)[47]. Логично предположить, что в группах с достигнутым в результате лечения хорошим контролем акромегалии могут быть выявлены пациенты с соматотропной недостаточностью. Во многих исследованиях были предоставлены доказательства того, что снижение смертности при акромегалии в процессе терапии наблюдалось при снижении среднего уровня соматотропного гормона менее 2,5  $\mu\text{g/l}$  [3,4,29]. Одновременно при значениях гормона роста ниже целевого уровня наблюдалось увеличение смертности. Более того, существуют исследования, доказывающие, что низкий уровень инсулиноподобного фактора роста 1 типа в общей популяции ассоциирован с повышенным риском ишемической болезни сердца, застойной сердечной недостаточностью и увеличением толщины интима-медиа, что отражает инициацию процессов субклинического атеросклероза [33,55].

На сегодняшний день отсутствуют данные, доказывающие, что заместительная терапия недостаточности соматотропного гормона вообще и при акромегалии в частности способствует снижению смертности. В исследовании T. Wexler и соавт. (2009) были получены данные о снижении качества жизни у вылеченных пациентов в случаях исхода терапии в виде недостаточности соматотропного гормона, относительно группы больных, в которой уровень гормона роста соответствовал нормальным значениям.

Таким образом, пациенты с акромегалией нуждаются в тщательном пожизненном наблюдении с оценкой

и возможной коррекцией имеющихся у них нарушений метаболизма, так как не все из них достигают критериев ремиссии, и, в то же самое время, многие метаболические нарушения сохраняются и при неактивной стадии заболевания. Также значимым для пациентов является оценка наличия недостаточности соматотропного гормона даже в случаях успешного применения радикальных методов лечения акромегалии в силу того, что недостаточность соматотропного гормона, как и его избыток, ассоциирована с повышенной смертностью и снижением качества жизни.

### *Литература*

1. Aas A.M., Hanssen K.F., Berg J.P., et al. Insulin-stimulated increase in serum leptin levels precedes and correlates with weight gain during insulin therapy in type 2 diabetes // J Clin Endocrinol Metab. – 2009. – №94(8). – P.2900-2906.
2. Abs R., Feldt-Rasmussen U., Mattsson A.F., et al. Determinants of cardiovascular risk in 2589 hypopituitary GH-deficient adults – a KIMS database analysis // Eur J Endocrinol. – 2006. - №155(1).– P.79-90.
3. Arita K., Kurisu K., Tominaga A., Eguchi K., et al. Mortality in 154 surgically treated patients with acromegaly-a 10-year follow-up survey // Endocr J. – 2000. - №50(2). - P.163-172.
4. Ayuk J., Clayton R.N., Holder G., et al. Growth hormone and pituitary radiotherapy, but not serum insulin-like growth factor-I concentrations, predict excess mortality in patients with acromegaly // J Clin Endocrinol Metab. – 2004. – №89(4). – P.1613-1617.
5. Beltrand J., Lahlou N., Le Charpentier T., et al. Resistance to leptin-replacement therapy in Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy: an immunological origin // Eur J Endocrinol. – 2010. – Vol. 162. №6. – P.1083-1091.
6. Bergad P.L., Schwarzenberg S.J., Humbert J.T., et al. Inhibition of growth hormone action in models of inflammation // Am J Physiol Cell Physiol. - 2000. - № 279(6). - P.1906-1917.
7. Boero L., Cuniberti L., Magnani N., et al. Increased oxidized low density lipoprotein associated with high ceruloplasmin activity in patients with active acromegaly // Clinical Endocrinology. 2010. - №72. - P.654-660.
8. Boero L., Manavela M., Go'mez Rosso L., et al. Alterations in biomarkers of cardiovascular disease in active acromegaly // Clinical Endocrinology. – 2009. – Vol. 70. – P.88-95.
9. Bolanowski M., Daroszewski J., Medraś M., Zadrozna-Sliwka B. Bone mineral density and turnover in patients with acromegaly in relation to sex, disease activity, and gonadal function // J Bone Miner Metab. – 2006. – №24(1). – P.72-78.
10. Broglio F., Koetsveld P. P., Benso A., et al. Ghrelin secretion is inhibited by either somatostatin or cortistatin in humans // J Clin Endocrinol Metab. – 2002. – №87(10). – P.4829-4832.
11. Cannavo S., Almoto B., Cavalli G., et al. Acromegaly and coronary disease: an integrated evaluation of conventional coronary risk factors and coronary calcifications detected by computed tomography // Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. – 2006. – №9. – P.3766-3772.
12. Cappiello V., Ronchi C., Morpurgo P.S., et al. Circulating ghrelin levels in basal conditions and during glucose tolerance test in acromegalic patients // European Journal Endocrinology.- 2002. – №147(2). – P.189-194.
13. Clemmons D.R. Roles of insulin-like growth factor-I and growth hormone in mediating insulin resistance in acromegaly // Pituitary. – 2002. – №5(3). – P.181-183.
14. Coculescu M., Niculescu D., Lichiardopol R., Purice M. Insulin resistance and insulin secretion in non-diabetic acromegalic patients // Exp Clin Endocrinol Diabetes. – 2007. – №115(5). – P.308-316.
15. Colao A., Baldelli R., Marzullo P., et al. Systemic hypertension and impaired glucose tolerance are independently correlated to the severity of the acromegalic cardiomyopathy // Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. – 2000. – №85(1). – P.193-199.
16. Colao A., Di Somma C., Savanelli M.C., et al. Beginning to end: cardiovascular implications of growth hormone (GH) deficiency and GH therapy // Growth Horm IGF Res. – 2006. – №16 (Suppl A). – P.41-48.
17. Colao A., Marzullo P., Lombardi G. Effect of six months treatment with lanreotide on cardiovascular risk factors and arterial intima-media thickness in patients with acromegaly // Eur J Endocrinol. – 2002. – №146. – P.303-309.
18. Damjanović S.S., Petakov M.S., Raicević S., et al. Serum leptin levels in patients with acromegaly before and after correction of hypersomatotropism by trans-sphenoidal surgery // J Clin Endocrinol Metab. – 2000. – №85(1). – P.147-154.

19. Date Y., Kojima M., Hosoda H., et al. Ghrelin, a novel growth hormone-releasing acylated peptide, is synthesized in a distinct endocrine cell type in the gastrointestinal tracts of rats and humans // *Endocrinology* 2000. – Vol.141(11). – P.4255-4261.
20. Delaroudis S.P., Efstathiadou Z.A., Koukoulis G.N., et al. Amelioration of cardiovascular risk factors with partial biochemical control of acromegaly // *Clin Endocrinol (Oxf)*. – 2008. – Vol. 69(2). – P.279-284.
21. Djurhuus C.B., Gravholt C.H., Nielsen S., et al. Additive effects of cortisol and growth hormone on regional and systemic lipolysis in humans // *Am J Physiol Endocrinol Metab*. – 2004. – №286(3). – P.488-494.
22. Feve B., Bastard J.P. The role of interleukins in insulin resistance and type 2 diabetes mellitus // *Nat Rev Endocrinol*. – 2009. – №5(6). – P.305-311.
23. Freda P.U., Reyes C.M., Conwell I.M., et al. Serum ghrelin levels in acromegaly: effects of surgical and long-acting octreotide therapy // *J Clin Endocrinol Metab*. – 2003. – №88(5). – P.2037-2044.
24. Freda P.U., Shen W., Heymsfield S.B., et al. Lower visceral and subcutaneous but higher intermuscular adipose tissue depots in patients with growth hormone and insulin-like growth factor I excess due to acromegaly // *J Clin Endocrinol Metab*. – 2008. – №93(6). – P. 2334-2343.
25. Gibney J., Wolthers T., Burt M.G., et al. Protein metabolism in acromegaly: differential effects of short- and long-term treatment // *J Clin Endocrinol Metab*. – 2007. – №92(4). – P.1479-1484.
26. Graham M.R., Evans P., Thomas N.E., et al. Changes in endothelial dysfunction and associated cardiovascular disease morbidity markers in GH-IGF axis pathology // *Am J Cardiovasc Drugs*. – 2009. – №9(6). – P.371-381.
27. Graham M.R., Evans P., Davies B., Baker J.S. Arterial pulse wave velocity, inflammatory markers, pathological GH and IGF states, cardiovascular and cerebrovascular disease // *Vasc Health Risk Manag*. – 2008. – №4(6). – P.1361-1371.
28. Hekimsoy Z., Ozmen B., Ulusoy S. Homocysteine levels in acromegaly patients // *Neuro Endocrinol Lett*. – 2005. – №26(6). – P.811-814.
29. Holdaway I.M., Rajasoorya C.R., Gamble G.D., Stewart A.W. Long-term treatment outcome in acromegaly // *Growth Horm IGF Res*. – 2003. – №13(4). – P.185-192.
30. Hoglund E., Mattsson G., Tyrberg B., et al. Growth hormone increases beta-cell proliferation in transplanted human and fetal rat islets // *JOP*. – 2009. – №10(3). – P.242-248.
31. Isozaki O., Tsushima T., Miyakawa M., et al. Interaction between leptin and growth hormone (GH)/IGF-I axis // *Endocr J*. – 1999. – №46 (SupplS). – P.17-24.
32. Isozaki O., Tsushima T., Miyakawa M., et al. Growth hormone directly inhibits leptin gene expression in visceral fat tissue in fatty Zucker rats // *J Endocrinol*. – 1999. – Vol. 161. №3. P.511-516.
33. Juul A., Scheike T., Davidsen M., et al. Low serum insulinlike growth factor I is associated with increased risk of ischemic heart disease: a population-based case-control study // *Circulation*. – 2002. – №106(8). – P.939-944.
34. Katznelson L. Alterations in body composition in acromegaly // *Pituitary*. – 2009. – №12(2). – P.136-142.
35. Kałuzny M., Bolanowski M., Daroszewski J., Szuba A. The role of fibrinogen and CRP in cardiovascular risk in patients with acromegaly // *Endokrynol Pol*. – 2010. – №61(1). – P.83-88.
36. Kramer F., Torzewski J., Kamenz J., et al. Interleukin-1beta stimulates acute phase response and C-reactive protein synthesis by inducing an NFkappaB- and C/EBPbeta-dependent autocrine interleukin-6 loop // *Mol Immunol*. – 2008. – №45(9). – P.2678-2689.
37. Lanes R., Marcano H., Villaroel O., et al. Circulating levels of high-sensitivity C-reactive protein and soluble markers of vascular endothelial cell activation in growth hormone-deficient adolescents // *Horm Res*. – 2008. – №70(4). – P.230-235.
38. Lee N.K., Sowa H., Hinoi E., et al. Endocrine regulation of energy metabolism by the skeleton // *Cell*. – 2007. – №130(3). – P.456-469.
39. Lindberg-Larsen R., Moller N., Schmitz O., et al. The impact of pegvisomant treatment on substrate metabolism and insulin sensitivity in patients with acromegaly // *J Clin Endocrinol Metab*. – 2007. – №92(5). – P.1724-1728.
40. Maedler K., Sergeev P., Ehses J.A., et al. Leptin modulates beta cell expression of IL-1 receptor antagonist and release of IL-1beta in human islets // *Proc Natl Acad Sci U S A*. – 2004. – №101(21). – P.8138-8143.
41. Nomikos P., Buchfelder M., Fahlbusch R. The outcome of surgery in 668 patients with acromegaly using current criteria of biochemical 'cure' // *Eur J Endocrinol*. – 2005. – №152(3). – P.379-387.

42. *Norrelund H., Hansen T.K., Orskov H., et al.* Serum ghrelin levels in acromegaly: effects of surgical and long-acting octreotide therapy // *Clin Endocrinology*. – 2002. – №57(4). – P.539-546.
44. *Ottosson M., Lonnroth P., Bjorntorp P., Eden S.* Effects of cortisol and growth hormone on lipolysis in human adipose tissue // *J Clin Endocrinol Metab*. – 2000. – №85(2). – P.799-803.
44. *Ottosson M., Vikman-Adolfsson K., Enerback S., et al.* Growth hormone inhibits lipoprotein lipase activity in human adipose tissue // *J Clin Endocrinol Metab*. – 1995. – №80(3). – P.936-941.
45. *Otsuki M., Kasayama S., Yamamoto H., et al.* Characterization of premature atherosclerosis of carotid arteries in acromegalic patients // *Clin Endocrinol*. – 2001. – №54(6). – P.791-796.
46. *Parkinson C., Whatmore A.J., Yates A.P., et al.* The effect of pegvisomant-induced serum IGF-I normalization on serum leptin levels in patients with acromegaly // *Clin Endocrinol (Oxf)*. – 2003. – Vol. 59. №2. – P.168-174.
47. *Pekic S., Doknic M., Miljic D., et al.* Ghrelin test for the assessment of GH status in successfully treated patients with acromegaly // *Eur J Endocrinol*. – 2006. – Vol. 154. №5. – P.659-666.
48. *Pittas A.G., Harris S.S., Eliades M., et al.* Association between serum osteocalcin and markers of metabolic phenotype // *J Clin Endocrinol Metab*. – 2009. – №94(3). – P.827-832.
49. *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). – P.85-95.
50. *Saad M.F., Bernaba B., Hwu C.M., et al.* Insulin regulates plasma ghrelin concentration // *J Clin Endocrinol Metab*. – 2002. – №87(8). – P.3997-4000.
51. *Sauter N.S., Schulthess F.T., Galasso R., et al.* The antiinflammatory cytokine interleukin-1 receptor antagonist protects from high-fat diet-induced hyperglycemia // *Endocrinology* 2008. – №149(5). – P.2208-2218.
52. *Sesnilo G., Fairfield W.P., Katznelson L., et al.* Cardiovascular risk factors in acromegaly before and after normalization of serum IGF-I levels with the GH antagonist pegvisomant // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. – 2002. – №87(4). – P.1692-1699.
53. *Siemińska L., Lenart J., Cichoń-Lenart A., et al.* Serum adiponectin levels in patients with acromegaly // *Pol Merkur Lekarski*. – 2005. – №19(112). – P.514-516.
54. *Silha J.V., Krsek M., Hana V., et al.* Perturbations in adiponectin, leptin and resistin levels in acromegaly: lack of correlation with insulin resistance // *Clin Endocrinol (Oxf)*. – 2003. – №58(6). – P.736-742.
55. *Spilcke-Liss E., Friedrich N., Dorr M., et al.* Serum Insulinlike Growth Factor-I and its Binding Protein 3 in their Relation to Intima Media Thickness: Results of the Study of Health in Pomerania (SHIP) // *Clin Endocrinol*. – 2011. – №9. – P.1365-2265.
56. *Sucunza N., Barahona M.J., Resmini E., et al.* A link between bone mineral density and serum adiponectin and visfatin levels in acromegaly // *J Clin Endocrinol Metab*. – 2009. – Vol. 94. №10. – P.3889-3896.
57. *Kawamata T., Inui A., Hosoda H., et al.* Perioperative plasma active and total ghrelin levels are reduced in acromegaly when compared with nonfunctioning pituitary tumours even after normalization of serum GH // *Clinical Endocrinology*. – 2007. – №67. – P.140-144.
58. *Tilg H., Moschen A.R.* Inflammatory mechanisms in the regulation of insulin resistance // *Mol Med*. – 2008. – Vol. 14. №3-4. – P.222-231.
59. *Tsuchida A., Yamauchi T., Ito Y., et al.* Insulin/Foxo1 pathway regulates expression levels of adiponectin receptors and adiponectin sensitivity // *J Biol Chem*. – 2004. – Vol. 279. №29. – P.30817-30822.
60. *Ueland T., Fougner S.L., Godang K., et al.* Associations between body composition, circulating interleukin-1 receptor antagonist, osteocalcin, and insulin metabolism in active acromegaly // *J Clin Endocrinol Metab*. – 2010. – Vol. 95. №1. – P.361-368.
61. *Ueland T., Fougner S.L., Godang K., et al.* IGF-I are significant determinants of bone turnover but not bone mineral density in active acromegaly: a prospective study of more than 70 consecutive patients // *Eur J Endocrinol*. – 2006. – Vol. 155. №5. – P.709-715.
62. *Vilar L., Naves L.A., Costa S.S., et al.* Increase of classic and nonclassic cardiovascular risk factors in patients with acromegaly // *Endocr Pract*. – 2007. – Vol. 13. №4. – P.363-372.
63. *Wexler T., Gunnell L., Omer Z., et al.* Growth hormone deficiency is associated with decreased quality of life in patients with prior acromegaly // *J Clin Endocrinol Metab*. – 2009. – Vol. 94. №7. – P.2471-2477.

64. Wiesli P., Bernays R., Brandle M., et al. Effect of pituitary surgery in patients with acromegaly on adiponectin serum concentrations and alanine aminotransferase activity // Clin Chim Acta. – 2005. – Vol. 352. №1-2. – P.175-181.
65. Zgliczynski W., Kochman M., Misiorowski W., Zdunowski P. In acromegaly, increased bone mineral density (BMD) is determined by GH-excess, gonadal function and gender // Neuro Endocrinol Lett. – 2007. – № 28(5). – P.621-628.
66. Zhao Y.F., Feng D.D., Chen C. Contribution of adipocytederived factors to beta-cell dysfunction in diabetes // Int J Biochem Cell Biol. – 2006. – № 38(5-6). – P.804-819.

**Информация об авторах:** Павлова Людмила Сергеевна – врач-эндокринолог, аспирант, 163000, г. Архангельск, пр. Троицкий, дом 51, СГМУ, кафедра факультетской терапии, e-mail: LyudmilaPavlova1983@yandex.ru; Зыкова Татьяна Алексеевна – д.м.н., профессор, заведующий курсом.