

## САХАРНЫЙ ДИАБЕТ ПРИ НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

*Тригolosова И.В.<sup>1</sup>, Виноградова А.В.<sup>1</sup>, Круглякова М.В.<sup>2</sup>*

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

<sup>2</sup>Городская больница №3 Департамента здравоохранения г. Москвы (ГБ №3 ДЗМ); 124489, г. Зеленоград, Каштановая аллея, 2/1, Российская Федерация

Многие эндокринные патологии сопровождаются развитием сахарного диабета (СД). Особый интерес представляют особенности возникновения и течения СД при акромегалии, гиперкортицизме и соматотропной недостаточности, так как именно при данных патологиях СД встречается чаще, чем в популяции. Факторами риска развития СД при акромегалии являются возраст, женский пол, наличие артериальной гипертонии, отягощенный анамнез по сахарному диабету 2-го типа (СД2), длительность и активность заболевания, проводимое лечение акромегалии. Отличия в патогенезе вторичного СД при акромегалии от механизмов развития СД2 в популяции обусловлены противоположным эффектом соматотропного гормона и инсулиноподобного ростового фактора-1 на основные пути метаболизма глюкозы, а также влиянием проводимой терапии акромегалии на механизмы развития СД.

Частота развития СД при дефиците гормона роста, особенно на фоне заместительной гормональной терапии, несколько превышает популяционную. В некоторых исследованиях показано, что на фоне заместительной терапии гормоном роста нарушенный метаболизм глюкозы нормализуется. Высокая распространенность при дефиците гормона роста метаболического синдрома (43%) и висцерального ожирения является причиной развития липотоксичности и инсулинорезистентности.

При гиперкортицизме частота нарушений углеводного обмена достигает 70%. Механизм развития гипергликемии на фоне гиперкортицизма заключается в увеличении инсулинорезистентности и снижении секреции инсулина в условиях избыточной секреции кортизола.

Согласно рекомендациям по лечению акромегалии, гиперкортицизма и недостаточности гормона роста, а также осложнений этих заболеваний, лечение вторичного СД должно осуществляться согласно рекомендациям по лечению СД2. Различия механизмов развития вторичного СД и СД2 диктуют необходимость разработки новых алгоритмов диагностики, профилактики и лечения.

Своевременные, патогенетически оправданные методы профилактики и лечения позволяют предотвратить развитие микро- и макрососудистых осложнений, ведущих к ранней инвалидизации и смерти больных с эндокринопатиями.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, акромегалия, эндогенный гиперкортицизм, инсулинорезистентность.

### DIABETES MELLITUS IN NEUROENDOCRINE DISEASES

*Trigolosova I.V.<sup>1</sup>, Vinogradova A.V.<sup>1</sup>, Kruglyakova M.V.<sup>2</sup>*

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

<sup>2</sup>Municipal Hospital No.3 of the Moscow Department of the Ministry of Public Health; 2/1 Kashtanovaya alleya, Zelenograd, 124489, Russian Federation

There are many endocrine diseases accompanied by development of secondary diabetes mellitus (sDM). The features of the development and course of sDM in acromegaly, Cushing's syndrome, and growth hormone (GH) deficiency are of particular interest as the prevalence of sDM associated with these pathologies is higher than that in the population. The main risk factors for sDM in acromegaly are age, female gender, arterial hypertension, family history of type 2 DM (T2DM), acromegaly activity, and duration and certain treatment methods of acromegaly. The differences of the sDM pathogenesis from pathogenesis of T2DM in the population are due to the opposite effect of GH and insulin-like growth factor 1 on glucose metabolism as well as to effect of acromegaly treatment on the mechanisms of diabetes development.

The prevalence of diabetes in patients with GH deficiency, especially against the background of GH replacement therapy, is slightly higher than that in population. However, some studies have shown that GH replacement therapy may lead to normalization of the impaired glucose metabolism. High prevalence of metabolic syndrome (43%) and visceral obesity in the GH deficiency are the causes of the development of lipotoxicity (free fatty acids excess) and insulin resistance.

In Cushing's syndrome, the prevalence of early carbohydrate metabolism disturbances may reach 70%. In Cushing's disease, chronic glucocorticoid excess determines insulin resistance and reduces insulin secretion, which results in hyperglycaemia.

Currently, the recommendations for the treatment of sDM in acromegaly, hypercortisolism, and GH deficiency are the same as for the treatment of T2DM. However, as the pathogenesis is different in sDM and T2DM, the new algorithms for the diagnosis, prevention and treatment need to be developed.

Prevention and timely treatment based on pathological principals will slow down the development of micro- and macrovascular complications leading to early disability and death of patients with neuroendocrine diseases.

**Key words:** diabetes mellitus, acromegaly, Cushing's disease, insulin resistance.

Сахарный диабет (СД) – огромная медико-социальная проблема. По данным Международной диабетической федерации (International Diabetes Federation – IDF) 2011 г., около 8,3% населения в мире страдают СД. В России данный показатель составляет 10,9% [1]. Многие нейроэндокринные патологии сопровождаются развитием СД. Особый интерес представляют особенности возникновения и течения СД при акромегалии, гиперкортицизме и соматотропной недостаточности, так как именно при этих патологиях СД встречается чаще, чем в популяции (рис. 1).

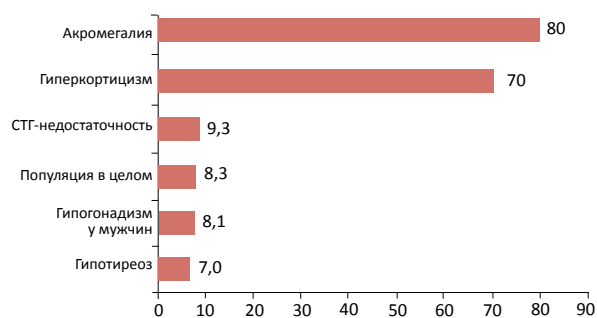


Рис. 1. Распространенность нарушений углеводного обмена при эндокринопатиях, %

## САХАРНЫЙ ДИАБЕТ ПРИ АКРОМЕГАЛИИ

Нарушения углеводного обмена являются частыми осложнениями акромегалии, их распространенность составляет 10-80% [2, 3, 4]. При акромегалии СД встречается в 19-56% случаев, что превышает популяционную распространенность сахарного диабета 2-го типа (СД2) в 3-4 раза [5, 6, 7, 8, 9, 10]. Еще в 1994 г. при оценке выживаемости больных акромегалией было обнаружено, что наличие СД снижает выживаемость таких больных [11].

Можно выделить две категории факторов риска развития СД при акромегалии: общепопуляционные (возраст, женский пол, наличие артериальной гипертензии, отягощенный анамнез по СД2 и др.) [3, 5, 12, 13] и специфические для акромегалии (длительность, активность заболевания и проводимое лечение) [12, 13, 14].

Патогенез СД при акромегалии отличается от патогенеза СД2. Данная гетерогенность обусловлена противоположным действием соматотропного гормона (СТГ) и инсулиноподобного ростового фактора-1 (ИРФ-1) на основные пути метаболизма глюкозы. В жировой ткани СТГ стимулирует липолиз, что, ведет, с одной стороны, к увеличению липотоксичности, с другой – к повышению количества субстратов для глюконеогенеза и, соответственно, к повышению продукции глюкозы печенью. В мышечной ткани СТГ снижает элиминацию глюкозы и гликолиз [15]. Эти нарушения уже наблюдаются у больных акромегалией с нормальной толерантностью к глюкозе [16, 17]. В противоположность СТГ, ИРФ-1, стимулируя активность гибридных ИРФ-1/инсулиновых рецепторов, снижает липолиз, мышечную и печеночную инсулинорезистентность, а также стимулирует секрецию инсулина [18] (см. таблицу).

Известно, что у больных с активной фазой акромегалии, не страдающих СД, секреция инсулина повышена в ответ на углеводную нагрузку, причем степень стимуляции секреции инсулина в углеводной нагрузке прямо пропорциональна активности заболевания [19]. Вероятно, при акромегалии инсулинорезистентность, вызванная гиперсекрецией СТГ, в определенной степени компенсируется повышением секреции инсулина в связи с увеличением секреции ИРФ-1. Этим можно объяснить умеренные, легко компенсируемые нарушения углеводного обмена при СД, возникающие у больных акромегалией, а также частое его обратное развитие после хирургического удаления опухоли гипофиза [20].

Различные виды терапии могут по-разному влиять на углеводный обмен при акромегалии [21]. Описано, что на фоне хирургического лечения наблюдается снижение инсулинорезистентности [20, 22, 23] и восстановление нарушенной секреции инсулина [20], что способствует нормализации углеводного обмена.

При невозможности хирургического лечения или его неэффективности для медикаментозной терапии акромегалии в настоящее время применяют

**Триголосова Ирина Владимировна** – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отделения терапевтической эндокринологии МОНКИ. **Виноградова Анна Викторовна** – врач-эндокринолог отделения терапевтической эндокринологии МОНКИ. **Круглякова Маргарита Владимировна** – врач-эндокринолог консультативно-диагностического отделения ГБ №3 ДЗМ.

**Для корреспонденции:** Триголосова Ирина Владимировна – 129110, г. Москва, МОНКИ им. М.Ф. Владимирского, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация. Тел.: +7 (903) 199 17 79. E-mail: trigolosova\_ira@mail.ru

**Trigolosova Irina Vladimirovna** – PhD, senior scientific worker, Department of Therapeutic Endocrinology, MONIKI. **Vinogradova Anna Viktorovna** – MD, physician-endocrinologist, Department of Therapeutic Endocrinology, MONIKI. **Kruglyakova Margarita Vladimirovna** – MD, physician-endocrinologist, Consulting-and-Diagnostic Department, Municipal Hospital No.3, Zelenograd.

**Correspondence to:** Trigolosova Irina Vladimirovna – 61/2 Shchepkina ul., Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow 129110, Russian Federation. Tel.: +7 (903) 199 17 79. E-mail: trigolosova\_ira@mail.ru

## Механизм действия СТГ и ИРФ-1 на метаболизм глюкозы

Органы-мишени	СТГ	ИРФ-1
Жировая ткань	Повышение липолиза	Снижение липолиза
Мышечная ткань	Снижение элиминации глюкозы и гликолиза	Повышение элиминации глюкозы и гликолиза
Печень	Увеличение продукции глюкозы печенью	Снижение продукции глюкозы печенью
Поджелудочная железа	?	Повышение секреции инсулина

ся два типа препаратов, снижающих активность заболевания: аналоги соматостатина пролонгированного действия (октреотид) и блокатор рецепторов СТГ (пегвисомант). Новое поколение аналогов соматостатина пролонгированного действия (пасиреотид) находится на заключительном этапе исследований эффективности и безопасности применения при акромегалии.

Механизм действия аналогов соматостатина заключается в активации соматостатиновых рецепторов, причем октреотид стимулирует преимущественно активность соматостатиновых рецепторов 2-го типа (sst2), а пасиреотид – 5-го типа (sst5). Недавно было выяснено, что соматостатиновые рецепторы присутствуют как на  $\alpha$ -, так и на  $\beta$ -клетках поджелудочной железы: на  $\alpha$ -клетках – только sst2, а на  $\beta$ -клетках – и sst2, и sst5. Действие аналогов соматостатина на sst2 и sst5  $\beta$ -клеток ведет к снижению секреции инсулина, а на sst2  $\alpha$ -клеток – к снижению секреции глюкагона. Таким образом, их влияние на клетки поджелудочной железы разнонаправленно: с одной стороны, происходит снижение секреции инсулина и увеличение гликемии, с другой – снижение секреции глюкагона и снижение гликемии [24, 25]. Аналоги соматостатина также обеспечивают снижение инсулинорезистентности. Подавление секреции ИРФ-1 на фоне терапии аналогами соматостатина ведет к уменьшению активности гибридного рецептора ИРФ-1/инсулин в периферических тканях, снижению количества транспортеров глюкозы GLUT-4 и увеличению гликемии. Подавление секреции СТГ обеспечивает замедление липолитических процессов, что влечет снижение липотоксичности и уменьшение продукции глюкозы печенью.

В большинстве клинических исследований было обнаружено, что аналоги соматостатина уменьшают инсулинорезистентность, но при этом способствуют снижению секреции инсулина, что в некоторых случаях может привести к ухудшению углеводного обмена при акромегалии [26, 27, 20]. При этом частота развития различных нарушений

углеводного обмена у больных акромегалией, получающих терапию октреотидом, по данным исследования, проведенного среди больных акромегалией Московской области, может достигать 92% [20].

Тем не менее метаанализ, включивший 690 больных (31 исследование, проведенное с 1987 по 2008 г.), показал, что терапия октреотидом ведет к снижению секреции инсулина, но при этом значимых изменений уровней глюкозы плазмы натощак и гликированного гемоглобина не происходит. При оценке динамики состояния нарушений углеводного обмена среди больных акромегалией, получающих терапию аналогами соматостатина, было выявлено, что у 25% больных наступило улучшение состояния углеводного обмена, у 46% изменений не произошло, а у 29% наблюдалось прогрессирование нарушений углеводного обмена [27].

При сравнительном исследовании влияния пасиреотида и октреотида на углеводный обмен у 358 больных акромегалией оказалось, что нарушения углеводного обмена чаще наблюдались на фоне терапии пасиреотидом (57,3 и 21,7% соответственно) [28]. В настоящее время проводятся многоцентровые исследования причин ухудшения состояния углеводного обмена на фоне терапии пасиреотидом. По предварительным данным, выраженный диабетогенный эффект пасиреотида объясняется стимуляцией sst5 поджелудочной железы, отсутствием эффекта в отношении sst2, что ведет к более значимому снижению секреции инсулина, а также отсутствию блокирующего влияния на секрецию глюкагона [29].

Пегвисомант, препарат, блокирующий рецепторы к СТГ, улучшает состояние углеводного обмена у больных акромегалией благодаря уменьшению инсулинорезистентности на фоне снижения активности акромегалии и отсутствию подавляющего действия на секрецию инсулина [30, 31].

В современной литературе представлено ограниченное число исследований, посвященных оценке эффективности лечения СД при акромегалии [32,

33]. Как после хирургического, так и на фоне медикаментозного лечения акромегалии нарушения углеводного обмена могут компенсироваться, а инсулинорезистентность – снижаться [34, 35, 36]. В редких случаях после нерадикального хирургического лечения, несмотря на имевшуюся до этого нормогликемию, может развиваться СД [35]. Именно поэтому регулярное определение уровня гликемии после аденомэктомии и на фоне терапии аналогами соматостатина является необходимым условием даже при наличии нормогликемии ранее.

Согласно консенсусу по лечению акромегалии 2013 г., терапия вторичного СД должна проводиться в соответствии с рекомендациями по лечению СД2 [37]. Известно, что препаратом выбора при впервые выявленном СД2 является метформин. В исследовании V.M. Sambuli и соавт. показано, что у 65,7% больных акромегалией на фоне терапии метформином или комбинацией метформина с другими гипогликемическими препаратами достигалась хорошая компенсация СД2 ( $HbA_{1c} < 6,4\%$ ). В этом исследовании 41,4% больных достигли компенсации СД2 на фоне монотерапии метформином, остальным больным потребовалось комбинированное лечение различными пероральными сахароснижающими препаратами и инсулином [32].

Учитывая высокую распространенность вторичного СД и ранних нарушений углеводного обмена при акромегалии, различия в патогенезе нарушений углеводного обмена в популяции в целом и при акромегалии, очевидна необходимость в изменении подходов к профилактике и терапии этих

осложнений акромегалии. Следует определить оптимальную тактику терапии и профилактики вторичного СД у больных акромегалией в зависимости от времени возникновения СД, сопутствующих патологий и терапии основного заболевания.

### САХАРНЫЙ ДИАБЕТ ПРИ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ГОРМОНА РОСТА

Дефицит гормона роста ведет к увеличению смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в 1,5 раза, а от цереброваскулярных – в 2,5 раза [38, 39, 40]. В исследовании, включающем 6050 больных с дефицитом гормона роста, результаты которого опубликованы в 2013 г., было показано, что распространенность метаболического синдрома среди взрослых больных с дефицитом гормона роста достигает 42,3%. Факторами риска развития СД при дефиците гормона роста являются женский пол, возраст, отягощенный анамнез по СД2, окружность талии и индекс массы тела (ИМТ) (у лиц с ИМТ более 40 кг/м<sup>2</sup> частота СД достигает 25%). Зависимость распространенности СД от уровня ИРФ-1, длительности дефицита гормона роста, причины его развития, наличия и количества недостаточности других гипофизарных гормонов не была установлена. Распространенность СД у больных с дефицитом гормона роста до начала заместительной терапии составляет 9,3% [41].

На фоне заместительной терапии гормоном роста распространенность СД среди больных с дефицитом гормона роста достигает 10,6% против 7,1% в популяции [42]. Таким образом, недостаточность гормона роста, как и его гиперсекреция, ассоции-

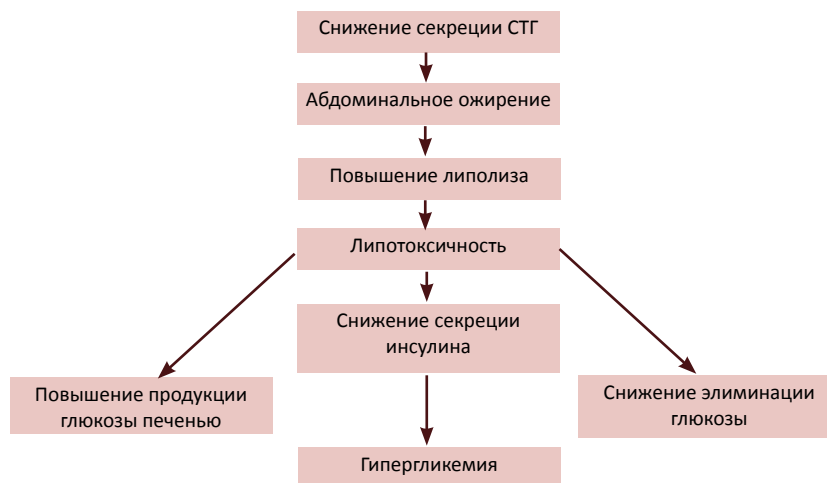


Рис. 2. Механизм развития гипергликемии при недостаточности гормона роста

рована с более частым развитием нарушений углеводного обмена.

Снижение секреции СТГ увеличивает липогенез, как следствие – возрастает количество висцеральной жировой ткани. При значительном развитии висцерального ожирения начинают активизироваться процессы липолиза, что ведет к высвобождению большого количества свободных жирных кислот, а это, в свою очередь, обеспечивает липотоксический эффект в отношении органов-мишеней, участвующих в регуляции метаболизма глюкозы (печени и поджелудочной железы). Развитие печеночной, периферической инсулинорезистентности и снижение секреции инсулина ведут к развитию гипергликемии у больных с недостаточностью гормона роста (рис. 2) [15].

Влияние терапии гормоном роста на углеводный обмен неоднозначно. Его постоянное введение, по всей вероятности, еще в большей степени увеличивает окисление липидов висцеральной жировой ткани, что приводит к еще более выраженному развитию инсулинорезистентности и гипергликемии. По данным клинических исследований, на фоне заместительной терапии гормоном роста развивается нарушение толерантности к глюкозе, и данный эффект напрямую зависит от дозы гормона роста и обратно коррелирует с длительностью терапии. Например, было показано, что постоянная инфузия гормона роста обеспечивает снижение элиминации и окисления глюкозы [43]. В другом исследовании было обнаружено, что уровни глюкозы и инсулина увеличивались через 6 недель терапии гормоном роста, однако в дальнейшем – через 26 недель терапии – восстанавливались до исходного уровня [44]. В исследованиях метаболизма глюкозы на фоне заместительной терапии гормоном роста неоднократно подтверждалось, что при лечении происходит снижение элиминации глюкозы, при этом компенсаторного повышения уровня инсулина недостаточно, чтобы преодолеть увеличенную инсулинорезистентность [45, 46]. Однако в некоторых работах было показано, что нарушения углеводного обмена восстанавливались через несколько недель терапии [44, 45], а в других – что они оставались на прежнем уровне [46]. Механизмы, которые приводят к улучшению чувствительности тканей к инсулину после нескольких месяцев применения терапии гормоном роста у больных с его дефицитом, до конца не ясны. Возможно, это связано с уменьшением висцерального ожирения на фоне лечения гормоном роста, что, соответственно, ведет к снижению липотоксического эффекта.

До настоящего времени вопрос о необходимости заместительной терапии гормоном роста у взрослых лиц с его дефицитом остается дискута-

бельным [43, 44, 45, 46]. Тем не менее, по данным некоторых исследователей, такая заместительная терапия снижает риск развития сердечно-сосудистых осложнений, ассоциированных с нарушениями углеводного обмена, что обеспечивает увеличение продолжительности жизни [47, 48].

## САХАРНЫЙ ДИАБЕТ ПРИ ЭНДОГЕННОМ ГИПЕРКОРТИЦИЗМЕ

По данным литературы последних 20 лет установлено, что при эндогенном гиперкортицизме распространенность СД составляет 20-50%, а ранних нарушений углеводного обмена – 20-70% [50, 51, 52, 53, 54]. В исследованиях, посвященных оценке роли различных факторов риска в развитии нарушений углеводного обмена при эндогенном гиперкортицизме, было показано, что у таких больных распространенность СД и ранних нарушений углеводного обмена не зависит ни от пола больного, в отличие от СД2 [53], ни от причины эндогенного гиперкортицизма (разницы между распространенностью нарушений углеводного обмена при опухолях надпочечников и гипофиза обнаружено не было) [52]. Возраст, генетическая предрасположенность (семейный анамнез СД), длительность и уровень гиперкортизолемии, а также отсутствие здорового образа жизни являются значимыми факторами в развитии вторичного СД [50].

Механизм развития гипергликемии на фоне гиперкортицизма заключается в увеличении инсулинорезистентности и снижении секреции инсулина под действием избыточной секреции кортизола (рис. 3). В печени кортизол повышает глюконеогенез, стимулируя синтез его основных ферментов [56]. В мышечной ткани основное влияние избытка глюкокортикоидов заключается в уменьшении утилизации глюкозы [57]. Активация липолиза в периферической жировой ткани и протеолиза в мышцах под действием избыточной секреции глюкокортикоидов ведет к высвобождению большого количества свободных жирных кислот и аминокислот, которые являются субстратом для глюконеогенеза в печени. Кроме этого, повышение уровня свободных жирных кислот ведет к увеличению липотоксичности, что также обеспечивает развитие инсулинорезистентности и дефицита инсулина [58].

Снижение секреции инсулина, которое наблюдается на фоне гиперсекреции кортизола, по всей вероятности, может быть связано как с прямым повреждающим эффектом гиперкортизолемии на  $\beta$ -клетки поджелудочной железы [58], так и со снижением активности глюкагоноподобного пептида-1 [59].

Учитывая патогенетические особенности развития нарушений углеводного обмена при эндоген-

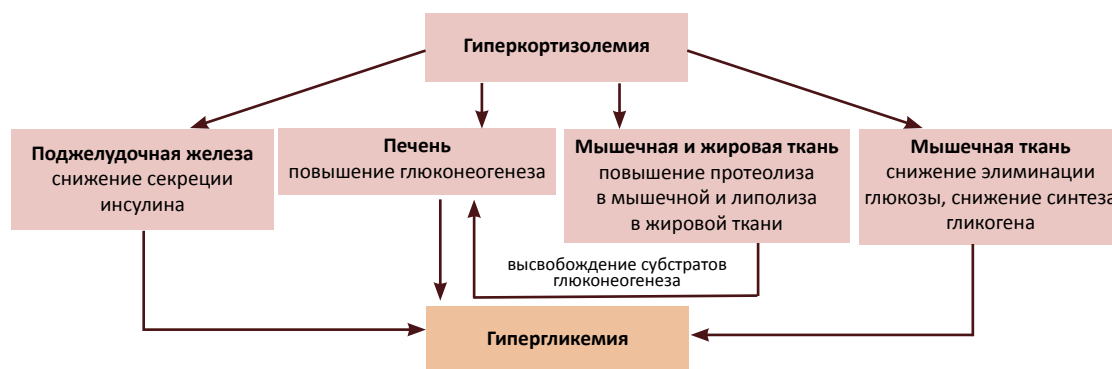


Рис. 3. Механизм развития гипергликемии при гиперкортицизме

ном гиперкортицизме, лечебные мероприятия должны быть направлены прежде всего на устранение гиперпродукции глюкокортикоидов. Интересно, что нарушения углеводного обмена сохраняются у части больных с эндогенным гиперкортицизмом в течение 5 лет после успешного лечения [3, 59], что позволяет предположить у таких пациентов наличие ранее не диагностированного СД2, манифестировавшего на фоне развития эндогенного гиперкортицизма.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Согласно рекомендациям по лечению акромегалии, гиперкортицизма и недостаточности гормона роста, а также осложнений данных заболеваний, терапия вторичного СД должна осуществляться в соответствии с рекомендациями по лечению СД2. Различия механизмов развития вторичного СД и СД2 диктуют необходимость разработки новых алгоритмов диагностики, профилактики и лечения. Своевременные, патогенетически оправданные профилактика и лечение позволяют предотвратить развитие микро- и макрососудистых осложнений, ведущих к ранней инвалидизации и смерти больных с нейроэндокринными заболеваниями.

## Литература

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 6<sup>th</sup> ed. International Diabetes Federation; 2013.
2. Holdaway IM, Rajasoorya C. Epidemiology of acromegaly. Pituitary. 1999;2(1):29-41.
3. Colao A, Ferone D, Marzullo P, Lombardi G. Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis, and management. Endocr Rev. 2004;25(1):102-52.
4. Древалъ АВ, Тригolosова ИВ, Виноградова АВ, Тишенина РС, Мисникова ИВ, Губкина ВА, Ковалева ЮА, Барсуков ИА. Распространенность ранних нарушений углеводного обмена среди больных акромегалией. Проблемы эндокринологии. 2012;(6):3-7. (Dreval' AV, Trigolosova IV, Vinogradova AV, Tishenina RS, Misnikova IV, Gubkina VA,

Kovaleva JuA, Barsukov IA. [The prevalence of early disturbances of carbohydrate metabolism among acromegaly patients]. Problemy endokrinologii. 2012;(6):3-7. Russian).

5. Kreze A, Kreze-Spirova E, Mikulecky M. Risk factors for glucose intolerance in active acromegaly. Braz J Med Biol Res. 2001; 34(11):1429-33.
6. Stelmachowska-Banaś M, Zdunowski P, Zgliczyński W. Abnormalities in glucose homeostasis in acromegaly. Does the prevalence of glucose intolerance depend on the level of activity of the disease and the duration of the symptoms? Endokrynol Pol. 2009;60(1):20-4.
7. Biering H, Knappe G, Gerl H, Lochs H. Prevalence of diabetes in acromegaly and Cushing syndrome. Acta Med Austriaca. 2000;27(1):27-31.
8. Kasayama S, Otsuki M, Takagi M, Saito H, Sumitani S, Kouhara H, Koga M, Saitoh Y, Ohnishi T, Arita N. Impaired beta-cell function in the presence of reduced insulin sensitivity determines glucose tolerance status in acromegalic patients. Clin Endocrinol (Oxf). 2000;52(5):549-55.
9. Gierach M, Gierach J, Pujanek M, Skowrońska A, Rutkowska E, Junik R. Aberrations in carbohydrate metabolism in patients with diagnosed acromegaly, hospitalized in the Endocrinology and Diabetology Department of Collegium Medicum University of Nicolaus Copernicus in Bydgoszcz in the years 2001-2009. Endokrynol Pol. 2010;61(3):260-3.
10. Dreval' AV, Trigolosova IV, Wolffenbittel BHR, Misnikova IV, Kovalyova YuA, Tishenina RS, Barsukov IA, Vinogradova AV. Prevalence of carbohydrate metabolism disorders in patients with acromegaly. 49<sup>th</sup> European Association for the study of Diabetes 2013 23-27 September 2013, Barcelona, Spain, Diabetologia. 2013;56 Suppl 1:S1-S566
11. Rajasoorya C, Holdaway IM, Wrightson P, Scott DJ, Ibbertson HK. Determinants of clinical outcome and survival in acromegaly. Clin Endocrinol (Oxf). 1994;41(1):95-102.
12. Dreval' AV, Trigolosova 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):93-8.
13. Fieffe S, Morange I, Petrossians P, Chanson P, Rohmer 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):877-84.
14. Nabarro JD. Acromegaly. Clin Endocrinol (Oxf). 1987;26(4):481-512.
15. Møller N, Jørgensen JO. Effects of growth hormone on glucose, lipid, and protein metabolism in human subjects. Endocr Rev. 2009;30(2):152-77.
16. Foss MC, Saad MJ, Paccola GM, Paula FJ, Piccinato CE, Moreira AC. Peripheral glucose metabolism in acromegaly. J Clin Endocrinol Metab. 1991;72(5):1048-53.
17. Muggeo M, Saviolakis GA, Businaro V, Valerio A, Moghetti P, Crepaldi G. Insulin receptor on monocytes from patients with

- acromegaly and fasting hyperglycemia. *J Clin Endocrinol Metab.* 1983;56(4):733-8.
18. Pratipanawatr T, Pratipanawatr W, Rosen C, Berria R, Bajaj M, Cusi K, Mandarino L, Kashyap S, Belfort R, DeFronzo RA. Effect of IGF-I on FFA and glucose metabolism in control and type 2 diabetic subjects. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2002;282(6):E1360-8.
  19. Luft R, Cerasi E, Hamberger CA. Studies on the pathogenesis of diabetes in acromegaly. *Acta Endocrinol (Copenh).* 1967;56(4):593-607.
  20. Древалъ АВ, Триголосова ИВ, Виноградова АВ, Иловайская ИА, Тишенина РС. Особенности нарушений углеводного обмена при акромегалии в зависимости от проводимого лечения. Ожирение и метаболизм. 2013;(4):21-25. (Dreval' AV, Trigolosova IV, Vinogradova AV, Ilovayskaya IA, Tisheni-na RS. [The features of the carbohydrate metabolism disturbances in acromegaly patients depending on the treatment used]. *Ozhirenie i metabolism.* 2013;(4):21-25. Russian).
  21. Pereira AM, Biermasz NR, Roelfsema F, Romijn JA. Pharmacologic therapies for acromegaly: a review of their effects on glucose metabolism and insulin resistance. *Treat Endocrinol.* 2005;4(1): 43-53.
  22. Colao A, Pivonello R, Galderisi M, Cappabianca P, Auriemma RS, Galdiero M, Cavallo LM, Esposito F, Lombardi G. Impact of treating acromegaly first with surgery or somatostatin analogs on cardiomyopathy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(7):2639-46.
  23. Ronchi CL, Varca V, Beck-Peccoz P, Orsi E, Donadio F, Bacarelli A, Giavoli C, Ferrante E, Lania A, Spada A, Arosio M. Comparison between six-year therapy with long-acting somatostatin analogs and successful surgery in acromegaly: effects on cardiovascular risk factors. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(1):121-8.
  24. Zambre Y, Ling Z, Chen MC, Hou X, Woon CW, Culler M, Taylor JE, Coy DH, Van Schravendijk C, Schuit F, Pipeleers DG, Eizirik DL. Inhibition of human pancreatic islet insulin release by receptor-selective somatostatin analogs directed to somatostatin receptor subtype 5. *Biochem Pharmacol.* 1999;57(10):1159-64.
  25. Singh V, Brendel MD, Zacharias S, Mergler S, Jahr H, Wiedenmann B, Bretzel RG, Plöckinger U, Strowski MZ. Characterization of somatostatin receptor subtype-specific regulation of insulin and glucagon secretion: an in vitro study on isolated human pancreatic islets. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(2):673-80.
  26. Steffin B, Gutt B, Bidlingmaier M, Dieterle C, Oltmann F, Schopohl J. Effects of the long-acting somatostatin analogue Lanreotide Autogel on glucose tolerance and insulin resistance in acromegaly. *Eur J Endocrinol.* 2006;155(1):73-8.
  27. Mazziotti G, Floriani I, Bonadonna S, Torri V, Chanson P, Giustina A. Effects of somatostatin analogs on glucose homeostasis: a metaanalysis of acromegaly studies. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(5):1500-8.
  28. Colao A, Bronstein MD, Freda P, Gu F, Shen CC, Gadelha M, Fleseriu M, van der Lely AJ, Farrall AJ, Hermosillo Reséndiz K, Ruffin M, Chen Y, Sheppard M; Pasireotide C2305 Study Group. Pasireotide Versus Octreotide in Acromegaly: A Head-to-Head Superiority Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(3):791-9.
  29. Schmid HA, Brueggen J. Effects of somatostatin analogs on glucose homeostasis in rats. *J Endocrinol.* 2012;212(1):49-60.
  30. Jørgensen JO, Feldt-Rasmussen U, Frystyk J, Chen JW, Kristensen LØ, Hagen C, Ørskov H. Cotreatment of acromegaly with a somatostatin analog and a growth hormone receptor antagonist. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(10):5627-31.
  31. 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):5684-91.
  32. 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):154-9.
  33. Ali O, Banerjee S, Kelly DF, Lee PD. Management of type 2 diabetes mellitus associated with pituitary gigantism. *Pituitary.* 2007;10(4):359-64.
  34. 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):2907-14.
  35. Larijani B, Nakhjavani M, Baradar-Jalili R, Akrami SM, Bandarian F. Diabetes mellitus following pituitary adenomectomy in euglycemic patients with acromegaly. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2005;15(7):430-2.
  36. Tolis G, Angelopoulos NG, Katounda E, Rombopoulos G, Kaltzidou V, Kaltsas D, Protonotariou A, Lytras A. Medical treatment of acromegaly: comorbidities and their reversibility by somatostatin analogs. *Neuroendocrinology.* 2006;83(3-4):249-57.
  37. Melmed S, Casanueva FF, Klibanski A, Bronstein MD, Chanson P, Lamberts SW, Strasburger CJ, Wass JA, Giustina A. A consensus on the diagnosis and treatment of acromegaly complications. *Pituitary.* 2013;16(3):294-302.
  38. Erfurth EM, Hagmar L. Cerebrovascular disease in patients with pituitary tumors. *Trends Endocrinol Metab.* 2005;16(7):334-42.
  39. Bülow B, Hagmar L, Mikocz Z, Nordström CH, Erfurth EM. Increased cerebrovascular mortality in patients with hypopituitarism. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1997;46(1):75-81.
  40. Verhelst J, Abs R. Long-term growth hormone replacement therapy in hypopituitary adults. *Drugs.* 2002;62(16):2399-412.
  41. Abs R, Mattsson AF, Thunander M, Verhelst J, Góth MI, Wilton P, Koltowska-Häggström M, Luger A. Prevalence of diabetes mellitus in 6050 hypopituitary patients with adult-onset GH deficiency before GH replacement: a KIMS analysis. *Eur J Endocrinol.* 2013;168(3):297-305.
  42. Attanasio AF, Jung H, Mo D, Chanson P, Bouillon R, Ho KK, Lamberts SW, Clemmons DR; HypoCCS International Advisory Board. Prevalence and incidence of diabetes mellitus in adult patients on growth hormone replacement for growth hormone deficiency: a surveillance database analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(7):2255-61.
  43. Jørgensen JO, Møller J, Alberti KG, Schmitz O, Christiansen JS, Orskov H, Møller N. Marked effects of sustained low growth hormone (GH) levels on day-to-day fuel metabolism: studies in GH-deficient patients and healthy untreated subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993;77(6):1589-96.
  44. Fowelin J, Attvall S, Lager I, Bengtsson BA. Effects of treatment with recombinant human growth hormone on insulin sensitivity and glucose metabolism in adults with growth hormone deficiency. *Metabolism.* 1993;42(11):1443-7.
  45. O'Neal DN, Kalfas A, Dunning PL, Christopher MJ, Sawyer SD, Ward GM, Alford FP. The effect of 3 months of recombinant human growth hormone (GH) therapy on insulin and glucose-mediated glucose disposal and insulin secretion in GH-deficient adults: a minimal model analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994;79(4):975-83.
  46. Rosenfalck AM, Fisker S, Hilsted J, Dinesen B, Vølund A, Jørgensen JO, Christiansen JS, Madsbad S. The effect of the deterioration of insulin sensitivity on beta-cell function in growth-hormone-deficient adults following 4-month growth hormone replacement therapy. *Growth Horm IGF Res.* 1999;9(2):96-105.
  47. Hoybye C, Jönsson P, Monson JP, Koltowska-Häggström M, Hána V, Geffner M, Abs R. Impact of the primary aetiology upon the clinical outcome of adults with childhood-onset GH deficiency. *Eur J Endocrinol.* 2007;157(5):589-96.
  48. Elbornsson M, Götherström G, Bosæus I, Bengtsson BÅ, Johannsson G, Svensson J. Fifteen years of GH replacement improves body composition and cardiovascular risk factors. *Eur J Endocrinol.* 2013;168(5):745-53.

49. Mancini T, Kola B, Mantero F, Boscaro M, Arnaldi G. High cardiovascular risk in patients with Cushing's syndrome according to 1999 WHO/ISH guidelines. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2004;61(6):768-77.
50. Feelders RA, Pulgar SJ, Kempel A, Pereira AM. The burden of Cushing's disease: clinical and health-related quality of life aspects. *Eur J Endocrinol*. 2012;167(3):311-26.
51. Giordano C, Guarnotta V, Pivonello R, Amato MC, Simeoli C, Ciresi A, Cozzolino A, Colao A. Is diabetes in Cushing's syndrome only a consequence of hypercortisolism? *Eur J Endocrinol*. 2013;170(2):311-9.
52. Pecori Giraldi F, Moro M, Cavagnini F; Study Group on the Hypothalamo-Pituitary-Adrenal Axis of the Italian Society of Endocrinology. Gender-related differences in the presentation and course of Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(4):1554-8.
53. Белая ЖЕ, Рожинская ЛЯ, Драгунова НВ, Дзеранова ЛК, Марова ЕИ. Метаболические осложнения эндогенного гиперкортицизма. Выбор пациентов для скрининга. Ожирение и метаболизм. 2013;(1):26-30. (Belaya ZhE, Rozhinskaya LYa, Dragunova NV, Dzeranova LK, Marova EI. [Metabolic complications of endogenous Cushing: patient selection for screening]. *Ozhirenie i metabolism*. 2013;(1):26-30. Russian).
54. Дзеранова ЛК, Панкратова ЮВ, Белая ЖЕ, Пигарова ЕА, Манченко ОВ, Рожинская ЛЯ, Григорьев АЮ, Колесникова ГС. Гиперкортицизм и метаболический синдром: сложности дифференциальной диагностики и лечения. Ожирение и метаболизм. 2012;(31):57-61. (Dzeranova LK, Pankratova YuV, Belaya ZhE, Pigarova EA, Manchenko OV, Rozhinskaya LYa, Grigor'ev AYu, Kolesnikova GS. [Hypercortisolism and metabolic syndrome: the complexities of the differential diagnosis and treatment]. *Ozhirenie i metabolism*. 2012;(12):57-61. Russian).
55. Vander Kooi BT, Onuma H, Oeser JK, Svitek CA, Allen SR, Vander Kooi CW, Chazin WJ, O'Brien RM. The glucose-6-phosphatase catalytic subunit gene promoter contains both positive and negative glucocorticoid response elements. *Mol Endocrinol*. 2005;19(12):3001-22.
56. Ruzzin J, Wagman AS, Jensen J. Glucocorticoid-induced insulin resistance in skeletal muscles: defects in insulin signalling and the effects of a selective glycogen synthase kinase-3 inhibitor. *Diabetologia*. 2005;48(10):2119-30.
57. 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.
58. Hansen KB, Vilsbøll T, Bagger JI, Holst JJ, Knop FK. Reduced glucose tolerance and insulin resistance induced by steroid treatment, relative physical inactivity, and high-calorie diet impairs the incretin effect in healthy subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(7):3309-17.
59. Терехин СА, Перетоккина ЕВ, Бондаренко ИЗ. Особенности клинического течения сахарного диабета у пациента после лечения болезни Иценко-Кушинга. Сахарный диабет. 2012;(1):81-86. (Terekhin SA, Peretokina EV, Bondarenko IZ. [Peculiarities of diabetes mellitus clinical course in a patient after Cushing's disease treatment]. *Sakharnyy diabet*. 2012;(1):81-86. Russian).