

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

УДК: 616.71-007.152: 616.379-008.64

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК АКРОМЕГАЛІЇ ВНАСЛІДОК МІКРОАДЕНОМИ ГІПОФІЗА З РОЗВИТКОМ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2 ТИПУ

Корінна В. М., Приступюк Л. О.

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

У описаному клінічному випадку демонструється пацієнт, який хворіє на акромегалію з 1995 року. За результату МРТ виявлена мікроаденома гіпофіза. Проводиться лікування агоністом дофамінових рецепторів, препаратом бромкриптином в дозі 0,75–0,5 мг на добу. Під впливом лікування показники соматотропного гормону зменшилися з 29,0 нг/мл (15.01.96) до 5,9 нг/мл. (25.10.15), референтний показник до 3,0 нг/мл. Супутні захворювання, та як ускладнення акромегалії, з'явилися такі ендокринопатії: у 2003 році був діагностований цукровий діабет 2 типу та вузловий зоб 1 ступеня. Діабет лікується пероральними цукрознижувальними препаратами: похідними гліклазиду та метформіну. Цукровий діабет компенсований. Показники функціонального стану щитовидної залози в межах реферативних величин. Особливістю клінічного випадку є те, що акромегалія спочатку маніфестувала суглобовим синдромом і лише на його тлі почали проявлятися типові акромегалоїдні зміни зовнішності пацієнта. Також, клінічною особливістю є і те, що цукровий діабет у пацієнта виник через 8 років від початку маніфестації акромегалії, хоча зазвичай порушення толерантності до глюкози і акромегалія, діагностуються водночас. Можливо подібний відтермінований розвиток порушення вуглеводного обміну обумовлений застосуванням препарату агоніста дофамінових рецепторів внаслідок чого зменшувався контрінсуліновий вплив соматотропного гормону.

Ключові слова: акромегалія, цукровий діабет 2 типу, мікроаденома гіпофіза, соматотропний гормон.

Акромегалія – порівняно рідкісне захворювання, його поширеність складає 40–70 випадків на 1 млн населення у всьому світі. Значно частіше трапляються ускладнення та епізоди патології, що є передвісником появи акромегалії. Основною (в 98%) причиною розвитку акромегалії є наявність аденоми гіпофіза, яка продукує надмірну кількість соматотропного гормону й інсуліноподібного чинника росту. Хронічна надлишкова секреція цих гормонів у осіб із закінченим фізіологічним ростом спричинює диспропорційний періостальний ріст кісток, хрящів, м'язових тканин, внутрішніх органів, а також порушення функціонального стану серцево-судинної, дихальної систем, периферичних ендокринних залоз. Як правило, від появи перших симптомів захворювання до встановлення діагнозу проходить приблизно 8 років.

У даному клінічному випадку описаний пацієнт 66 років який має прояви акромегалії, котру виявили у 1995 році. За результату МРТ проведеного у 2015 році було виявлено мікроаденому гіпофіза. Пацієнту з моменту діагностики захворювання призначалось лікування агоністом дофамінових рецепторів, препаратом бромкриптин у дозі 0,25 мг по таблетці двічі на добу. Показники соматотропного гормону були наступними: 29,0 нг/мл (15.01.96) та 19,6 нг/мл (20.01.98). Референтний показник соматотропного гормону до 3,0 нг/мл. Дозу бромкриптину збільшили до 3-х таблеток, одна таблетка вранці та дві таблетки перед сном. Показники соматотропного гормо-

ну у плазмі крові змінилися наступним чином: 4,3 нг/мл (30.11.05) та 5,9 нг/мл (25.10.15).

При детальному обстеженні пацієнта були виявлені такі ендокринні захворювання: у 2003 році – цукровий діабет 2 типу, та вузловий зоб 1 ступеню. Рівень глікемії натще коливався в таких межах: 11,0 ммоль/л (30.11.05); 7,9 ммоль/л (01.02.05); 7,3 ммоль/л (27.11.08); 6,1 ммоль/л (20.11.12); 6,4 ммоль/л (30.11.15). Цукровий діабет 2 типу лікується пероральними цукрознижувальними препаратами: гліклазид (препарат діабетон MR 60) по 1 таблетці перед сніданком та метформіном (препарат сіофор 1000) по одній таблетці після сніданку та вечері.

При щорічному дослідженні тиреоїдних гормонів, тиреотропного гормону та тиреоглобуліну у плазмі крові відхилень від референтних значень цих показників не виявлено.

В ході дослідження було виявлено зв'язок захворювання чоловіка на акромегалію з виникненням цукрового діабету 2 типу в подальшому. Цукровий діабет в цьому випадку буде інсулінорезистентний внаслідок порушення толерантності до глюкози, що спричинена стимуляцією глюконеогенезу надлишком соматотропного гормону. Діабетогенний вплив соматотропного гормону (СТГ) обумовлено його контрінсулярною дією, що полягає в стимуляції глікогенолізу, гальмуванні активності гексокінази та утилізації глюкози м'язовою тканиною, підвищенні активності інсулінази печінки.

Описаний пацієнт, який має прояви акромегалії. Діагноз встановлено у 1995 році. Актуальність цього випадку полягає у тому, що первинно пацієнта поали турбувати саме неспецифічні ознаки акромегалії. Для даного захворювання змусили звернутися за медичною допомогою. Основною скаргою був біль у суглобах. При обстеженні не виявляли клініко-лабораторних показників які вказували на ревматичний, або запальний генез болю у суглобах. Пацієнта особливо турбував біль в колінних і дрібних суглобах кистей впродовж дня, вранішньої скутості не відмічалось. Вперше хворий помітив зміни в зовнішності, коли в 40 років сфотографувався, для заміни фотографії у паспорті. Порівнявши цю фотографію із попередніми фотографіями, пацієнт звернув увагу, що обличчя набуло грубіших рис, а саме: збільшилась опуклість надбрівних дуг, губи, ніс і вуха стали більшими за розміром. Нижня щелепа почала виступати вперед, чоловік навіть звернувся до стоматолога зі скаргами зміни звичного прикусу та утрудненням під час жування. Ще була така ознака, яку медики називають "симптомом кашкета": військовослужбовцям видавали кожного року нову форму, на відміну від кашкета, який вони отримували один на 5 років і, зазвичай, того ж самого розміру. А даний пацієнт мав необхідність змінювати головний убір декілька разів за цей термін, що свідчить про зміни розміру голови. Крім того, перукар почав помічати, що на потилиці шкіра товщає, ущільнюється, наявні глибокі складки (внаслідок активної проліферації компонентів сполучної тканини). З віком збільшувалися в розмірах кисті і стопи – хворий вимушений часто міняти черевики, рукавиці. На сьогоднішній день розмір взуття змінений з 41 на 43. Хворий вважав, що це такі сучасні стандарти нового одягу, але помітно збільшилась ширина і довжина стопи, кисті стали ширші, пальці потовщені і здавалися вкороченими. У 1995 році чоловік звернувся до ендокринолога. Обстеживши пацієнта, дослідивши рівень гормонів у крові, було вста-



Рис. 1. Фотографія правої руки чоловіка хворого на акромегалію

новлено діагноз акромегалії. Показник соматотропіну був 29,0 нг/мл, при референтному показнику до 3,0 нг/мл.

При перших обстеженнях гіпоталамо-гіпофізарної ділянки мозку, МРТ при потужності 0,5Т, патологічних змін у гіпофізі не було виявлено. Причинами розвитку акромегалії в даного пацієнта могли слугувати такі чинники:

1. Аденома передньої долі гіпофіза: соматотропінома – гормонально активна пухлина з автономною гіперсекрецією СТГ, є причиною акромегалії в 95% випадків. Доброякісна пухлина складається з еозинофільних (ацидофільних) клітин і надмірно секретуючих СТГ. Патогенез аденоми гіпофіза остаточно не з'ясований. Раніше вважали, що першим етапом формування аденоми є стадія гіперплазії. Зараз встановлено, що аденоми гіпофіза, зокрема соматотропіноми, є моноклональними і утворюються внаслідок експансії однієї мутантної лінії клітин. Генетичні причини виникнення соматотропінома – активування домінуючих онкогенів або інактивація рецесивних пухлинних супресивних генів. У 50% випадків соматотропіном є делеція 11-ої хромосоми або мутація Gsp-гена.

2. Ектопічна секреція гормону росту (менше 2%): ендокраніальна (пухлина плоткового і сфеноїдального синуса), екстракраніальна (пухлина підшлункової залози, легень, середостіння).

3. Ектопічна секреція соматоліберину (менше 3%): ендокраніальна (гамартома, гангліоцитома), екстракраніальна (карциноід підшлункової залози, бронхів, органів травлення).

4. Внаслідок наявності спадкових синдромів: синдром Мак-Кьюна-Олбрайта, синдром МЕН-1, сімейна акромегалія, синдром Карні.

Результати МРТ не принесли вагомих результатів по причині малої потужності пристрою, на відміну від дослідження, яке провели 25.11.15р. на магнітно-резонантному томографі INTERA 1,5Т з використанням комбінації стандартних імпульсних послідовностей до і після внутрішньовенного контрастування препаратом томовіст (15мл). Висновок МРТ: ендокраніальна мікроаденома в аденогіпофізі парамедіально справа розміром 6x6x4мм. Доброякісна пухлина, що розташовується всередині і навколо турецького сідла, за гормональною активністю є соматотропіною.

Основною (в 98%) причиною розвитку акромегалії є наявність мікроаденоми гіпофіза, яка продукує надмірну кількість соматотропіну й інсуліноподібного фактора росту. Хронічна надлишкова секреція цих гормонів у осіб із закінченим фізіологічним ростом спричинює диспропорційний періостальний ріст кісток, хрящів, м'яких тканин, внутрішніх органів, а також порушення функціонального стану серцево-судинної, дихальної систем, периферичних ендокринних залоз. Як правило, від появи перших симптомів захворювання до поставлення діагнозу проходить близько 8 років.

З моменту встановлення діагнозу акромегалії, пацієнт постійно отримує лікування агоністами дофамінових рецепторів. Зокрема у даному випадку використо-

ується бромкриптин, доза якого змінюється від 0,75 мг до 0,25 мг на добу в залежності від показників СТГ у крові.

Пацієнт досліджує рівень СТГ тричі на рік (Рис. 2). Трактуючи результати цих досліджень, видно, що рівень СТГ у нього суттєво знижується порівняно із початковими показниками. У останній 2015 рік, пацієнт не дотримувався режиму вживання бромкриптину та самостійно зменшував кількість вживаного препарату від рекомендацій лікуючих ендокринологів. Пацієнта турбувала нудота при дозі препарату понад 0,5 мг на добу.

Препарат бромкриптин є стимулятором центральних і периферичних дофамінових рецепторів. Через стимулюючий вплив на дофамінові рецептори гіпоталамуса препарат надає гальмуючу дію, за принципом зворотнього зв'язку, на секрецію гормонів аденогіпофіза, особливо соматотропіну та пролактину. Ендогенний дофамін являється фізіологічним інгібітором секреції цих гормонів.

У 2003 році пацієнт відчув погіршення самопочуття, з'явилися нічна полакіурія, надмірна спрага, сухість шкіри та слизових оболонок, втомлюваність. Під час обстеження глікемії, рівень глюкози у капілярній крові дорівнював 11,0 ммоль/л, був встановлений діагноз цукровий діабет 2 типу, та призначено лікування пероральними цукрозменшувальними препаратами: гліклизид (препарат діабетон MR 60) по 1 таблетці перед сніданком та метформіном (препарат сіофор 1000) по одній таблетці після сніданку та вечері.

Завдяки призначеному лікуванню цукровий діабет задовільно компенсований. За всі роки спостереження глікемія натще серце не перевищувала 7,0 ммоль/л та постпрандіальна глікемія – не більше 10,0 ммоль/л. Глікований гемоглобін (HbA1c) дорівнював 6,79%.

Яким чином можна пов'язати розвиток порушень ендокринних залоз та гормонального балансу при акромегалії? Особливої уваги потребує поява цукрового діабету без провокуючих чинників та генетичної спадковості. Відповіддю на це питання є цілісність ендокринної системи єдиного організму та взаємозв'язок усіх патологій обміну речовин.

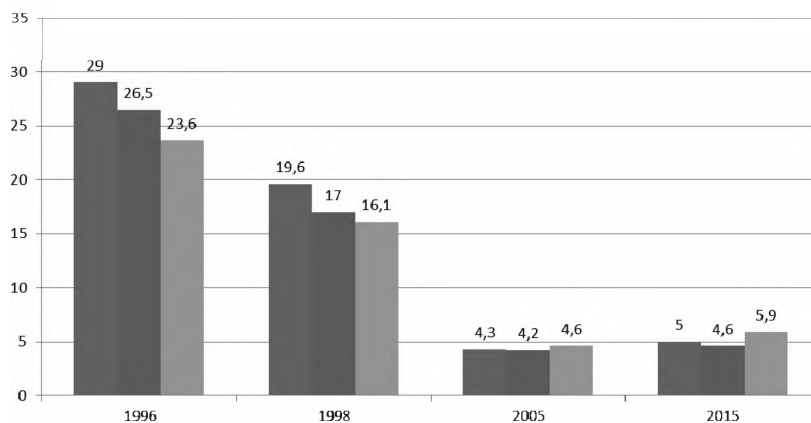


Рис. 2. Концентрація соматотропного гормону у крові (µг/мл) впродовж 10 років

Хронічна гіперпродукція СТГ призводить до порушення метаболізму, насамперед вуглеводного, ліпідного та мінерального обміну.

Порушення толерантності до глюкози спостерігається у 60% хворих на акромегалію. Причиною порушення вуглеводного обміну є стимуляція глюконеогенезу надлишком СТГ на тлі нормо- чи гіперінсулінемії. Явний цукровий діабет є у 20% хворих, зазвичай, легкої і середньої тяжкості. Типовою є інсулінорезистентність: зменшення кількості рецепторів до інсуліну і відносна інсулінова недостатність, що викликають компенсаторне збільшення продукції інсуліну.

Також прямо пропорційно з СТГ впливає інсуліноподібний фактор росту-1 (ІПФР-1). ІПФР-1 являється важливим ендокринним посередником соматотропного гормону. ІПФР-1 продукується гепатоцитами у відповідь на стимуляцію їх соматотропних рецепторів, тому при підвищенні рівня гормону росту спостерігається збільшення показників ІПФР.

Острівці Лангерганса збільшені в розмірах при акромегалії внаслідок збільшення внутрішніх органів під впливом анаболічної дії ІПФР-1. І навіть при вираженому цукровому діабеті β-клітини містять гранули інсуліну. Порушення з боку інсулярного апарату характеризується двома домінуючими впливами гормону росту: резистентністю до гіпоглікемічної дії інсуліну і прискоренням секреції цього гормону, рівень якого корелює з активністю захворювання.

Висновок. Особливістю клінічного випадку який описується, є те, що прояви акромегалії розвивались поступово та клінічна картина її носила атипичний характер. Першими проявами захворювання був суглобовий синдром. Діагноз акромегалії встановлений пізно лише за результатами змін зовнішності пацієнта. Діагноз верифікований збільшенням понад референтні величини концентрації соматотропного гормону. Також до особливостей даного випадку належить пізній розвиток порушень толерантності до глюкози у пацієнта. Зазвичай, порушення толерантності до глюкози до розвитку цукрового діабету включно, виникають водночас із маніфестацією акромегалії. У даному випадку пацієнту було призначено агоністи дофамінових рецепторів, лікування

якими стримувало контрінсулінові впливи соматотропного гормону. Цукровий діабет у пацієнта добре компенсований, про що свідчать показники глікемії натще серце, прандіальної глікемії та глікованого гемоглобіну. Клінічно прояви акромегалії у пацієнта не прогресують, незважаючи на те що досягти референтних показників соматотропного гормону не вдається через побічний вплив бромкриптину при збільшенні дозування препарату.

Конфлікт інтересів. Немає ніякого конфлікту інтересів який міг би завдати шкоди неупередженості дослідження.

Дане дослідження не отримало ніякої фінансової підтримки від державної, громадської чи комерційної організації.

REFERENCES

1. Arihara, Z., Sakurai, K., Yamada, S., Murakami, O., Takahashi, K. (2008). Acromegaly with normal IGF-1 levels probably due to poorly controlled diabetes mellitus. *The Tohoku journal of experimental medicine*, 216(4), 325-329.
2. Katznelson L, Atkinson JLD, Cook DM, Ezzat SZ, Hamrahian AH, Miller KK. (2011). *American Association of Clinical*

Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of acromegaly – 2011 update. Endocr Pract, 17(4), 1-44. doi: 10.4158/EP.17.S4.1.

3. Resmini, E., Minuto, F., Colao, A., & Ferone, D. (2009). Secondary diabetes associated with principal endocrinopathies: the impact of new treatment modalities. *Acta diabetologica*, 46(2), 85-95.

4. Wijayarathne, D. R., Arambewela, M. H., Dalugama, C., Wijesundera, D., Somasundaram, N., & Katulanda, P. (2015). Acromegaly presenting with low insulin-like growth factor-1 levels and diabetes: a case report. *Journal of medical case reports*, 9(1), 1-3.

ACROMEGALY CAUSED BY HYPOPHYSIS MICROADENOMA WITH DEVELOPMENT OF TYPE 2 DIABETES MELLITUS: CASE REPORT

V.M. Korinna, L.O. Prystupjuk

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Summary. In the described clinical case, the patient demonstrated that he suffer from the acromegaly since 1995. Due to MRI results revealed microadenoma pituitary. The patient held treating by dopamine receptor agonist, bromocriptine drug at a dose of 0.75-0.5 mg per day. Under the influence of growth hormone treatment rates decreased from 29.0 ng/mL (1.15.96) to 5.9 ng/mL. (10/25/15), the reference rate up to 3.0 ng/mL.

Related and appeared as a complication of such endocrine diseases: in 2003, he was diagnosed with type 2 diabetes and nodular goiter. Diabetes is treated with oral antidiabetic drugs: metformin and gliclazide. Diabetes is compensated. Indicators of thyroid function within the normal values.

Clinical features of the described case is that acromegaly beginning to manifest articular syndrome and only on its background began to emerge the typical patient acromegaly changes appearance. Also, clinical feature is the fact that the breach of diabetes in a patient came in 8 years from the beginning of the manifestation of acromegaly, although usually impaired glucose tolerance and acromegaly are usually diagnosed at the same time. Perhaps such a stitched development disorders of carbohydrate metabolism caused by the medicine of dopamine receptor agonist and thus decreased contra insulin action of growth hormone.

Key words: acromegaly, diabetes mellitus type 2, pituitary microadenoma, growth hormone

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ АКРОМЕГАЛИИ ВСЛЕДСТВИЕ МИКРОАДЕНОМЫ ГИПОФИЗА С РАЗВИТИЕМ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА

Коринная В.Н., Приступюк Л.А.

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев, Украина

Резюме.

В описанном клиническом случае демонстрируется пациент, который болеет акромегалией с 1995 года. За результаты МРТ выявлена микроаденома гипофиза. Проводится лечения агонистом дофаминовых рецепторов, препаратом бромкриптином в дозе 0,75-0,5 мг в сутки. Под влиянием лечения показатели соматотропного гормона уменьшились с 29,0 нг/мл (15.01.96) до 5,9 нг/мл. (25.10.15), референтный показатель до 3,0 нг/мл.

Сопутствующие и как осложнения появились такие эндокринные заболевания: в 2003 году был диагностирован сахарный диабет 2 типа и узловой зоб 1 степени. Диабет лечится пероральными сахароснижающими препаратами: производными гликлазида и метформина. Сахарный диабет компенсирован. Показатели функционального состояния щитовидной железы в пределах реферативных величин.

Клинической особенностью описываемого случая является то, что акромегалия начала манифестировать суставным синдромом и лишь на его фоне начали проявляться типичные акромегалоидные изменения внешности пациента. Также, клинической особенностью является и то, что нарушения сахарный диабет у пациента возник через 8 лет от начала манифестации акромегалии, хотя обычно нарушения толерантности к глюкозе и акромегалия, как правило, диагностируются одновременно. Возможно подобная отсроченное развитие нарушения углеводного обмена обусловлено применения препарата агониста дофаминовых рецепторов и при этом уменьшалось контринсулиновое действие соматотропного гормона.

Ключевые слова: акромегалия, сахарный диабет 2 типа, микроаденома гипофиза, соматотропный гормон.