Холикова Адлия Омонуллаевна, доктор медицинских наук,

Донабаева Азиза Рахмон кизи Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр эндокринологии имени академика Ё.Х. Туракулова

ДИАГНОСТИКА ДЕФИЦИТА ГОРМОНА РОСТА У ВЗРОСЛЫХ С ОЖИРЕНИЕМ: ВОЗМОЖНОСТИ И ОГРАНИЧЕНИЯ СТИМУЛЯЦИОННЫХ ПРОБ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

АННОТАЦИЯ

Ожирение сопровождается функциональным снижением секреции гормона роста (ГР), что затрудняет диагностику дефицита гормона роста (ДГР) у взрослых. В описательном обзоре обобщены данные клинических рекомендаций и исследований диагностической точности стимуляционных проб, опубликованных преимущественно в 2019–2026 годах. Снижение секреции ГР при ожирении обратимо при уменьшении массы тела, а уровень инсулиноподобного фактора роста 1 часто остаётся нормальным и не заменяет стимуляционную пробу. Стандартные пороги пика ГР у пациентов с избыточной массой тела и ожирением ведут к гипердиагностике: при пробе с глюкагоном порога 3 мкг/л не достигали 45% здоровых лиц с избыточной массой тела и ожирением. Для инсулинотолерантного теста, пробы с ГРРГ и аргинином и пробы с глюкагоном предложены пороги с учётом индекса массы тела, однако их точность при ожирении ограничена. Международные рекомендации не поддерживают обследование на ДГР пациентов с ожирением без заболевания гипоталамо-гипофизарной области.

Ключевые слова: ожирение, дефицит гормона роста, стимуляционные пробы, инсулинотолерантный тест, индекс массы тела, инсулиноподобный фактор роста 1.

Xoliqova Adliya Omonullaevna, tibbiyot fanlari doktori, Donabaeva Aziza Raxmon qizi

Akademik Y.X. To’raqulov nomidagi respublika ixtisoslashtirilgan endokrinologiya ilmiy-amaliy tibbiyot markazi.

SEMIZLIGI BOR KATTALARDA O‘SISH GORMONI YETISHMOVCHILIGI DIAGNOSTIKASI: STIMULYATSIYA SINAMALARINING IMKONIYATLARI VA CHEKLOVLARI (ADABIYOTLAR SHARHI)

ANNOTATSIYA

Semizlik o‘sish gormoni (O‘G) sekretsiyasining funksional pasayishi bilan kechadi, bu esa kattalarda o‘sish gormoni yetishmovchiligini (O‘GY) tashxislashni qiyinlashtiradi. Ushbu tavsifiy sharhda asosan 2019–2026-yillarda chop etilgan klinik tavsiyalar va stimulyatsiya sinamalarining diagnostik aniqligiga oid tadqiqotlar ma’lumotlari umumlashtirildi.

Semizlikda O‘G sekretsiyasining pasayishi tana vazni kamayganda qayta tiklanadi, insulinsimon o‘sish omili 1 darajasi esa ko‘pincha me’yorda qoladi va stimulyatsiya sinamasining o‘rnini bosa olmaydi. Ortiqcha vaznli va semiz bemorlarda O‘G cho‘qqisining standart chegaraviy qiymatlari ortiqcha tashxis qo‘yishga olib keladi: glyukagon sinamasida ortiqcha vaznli va semiz sog‘lom shaxslarning 45 foizi 3 mkg/l chegarasiga yetmagan. Insulinga tolerantlik testi, GRRG va arginin sinamasi hamda glyukagon sinamasi uchun tana vazni indeksini hisobga olgan chegaraviy qiymatlar taklif etilgan, biroq ularning semizlikdagi aniqligi cheklangan. Xalqaro tavsiyalar gipotalamo-gipofizar soha kasalligi bo‘lmagan semiz bemorlarni O‘GY bo‘yicha tekshirishni qo‘llab-quvvatlamaydi.

Kalit so‘zlar: semizlik, o‘sish gormoni yetishmovchiligi, stimulyatsiya sinamalari, insulinga tolerantlik testi, tana vazni indeksi, insulinsimon o‘sish omili 1.

A.O. Kholikova, A.R. Donabaeva,

Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Endocrinology named after Academician Yo.Kh. Turakulov, Tashkent, Uzbekistan azizka.94@mail.ru

DIAGNOSIS OF GROWTH HORMONE DEFICIENCY IN ADULTS WITH OBESITY: POSSIBILITIES AND LIMITATIONS OF STIMULATION TESTS (LITERATURE REVIEW)

ANNOTATION

Obesity is accompanied by a functional decrease in growth hormone (GH) secretion, which complicates the diagnosis of adult growth hormone deficiency (GHD). This narrative review summarises clinical guidelines and studies of the diagnostic accuracy of GH stimulation tests published mainly in 2019–2026. The decrease in GH secretion in obesity is reversible with weight loss, while insulin-like growth factor 1 often remains normal and cannot replace a stimulation test. Standard peak GH cut-offs lead to overdiagnosis in patients with overweight and obesity: with the glucagon stimulation test, 45% of healthy overweight and obese individuals failed the 3 μg/L cut-off. Body mass index-specific cut-offs have been proposed for the insulin tolerance test, the GHRH plus arginine test and the glucagon stimulation test, but their accuracy in obesity remains limited. International guidance does not support testing for GHD in patients with obesity who have no hypothalamic-pituitary disease.

Keywords: obesity, growth hormone deficiency, stimulation tests, insulin tolerance test, body mass index, insulin-like growth factor 1.

Введение

Распространённость ожирения растёт в большинстве стран мира [1]. Дефицит гормона роста (ДГР) у взрослых — клинический синдром с неспецифическими проявлениями,

поэтому диагноз подтверждают стимуляционными пробами, для каждой из которых установлены свои пороговые значения пика гормона роста (ГР) [2; 3; 4].

Ожирение само по себе сопровождается снижением секреции ГР и ослабленным ответом на стимуляционные пробы [5; 6]. Низкий пик ГР у пациента с ожирением может отражать избыток жировой ткани, а не поражение гипофиза, и стандартные пороги в этой ситуации ведут к гипердиагностике ДГР [6; 7].

Цель обзора — обобщить современные данные о состоянии оси «гормон роста — инсулиноподобный фактор роста 1 (ИФР-1)» при ожирении и о диагностической ценности стимуляционных проб у взрослых с избыточной массой тела и ожирением.

Материалы и методы. Проведён описательный (несистематический) обзор литературы. Поиск выполнен в ноябре 2026 года в базах PubMed/MEDLINE и PubMed Central и на сайтах издательств по ключевым словам: adult growth hormone deficiency, obesity, body mass index, insulin tolerance test, glucagon stimulation test, GHRH-arginine, macimorelin, IGF-1. В обзор включали клинические рекомендации, оригинальные исследования диагностической точности проб, рандомизированные исследования и обзоры, опубликованные преимущественно в 2019–2026 годах, а также более ранние работы, на которых основаны действующие пороговые значения.

Секреция гормона роста и ИФР-1 при ожирении

При ожирении снижаются спонтанная секреция ГР, число секреторных импульсов и период полувыведения гормона, поэтому ожирение описывают как состояние функционального дефицита ГР [6]. Уровень ИФР-1 при этом меняется непостоянно: в разных исследованиях он был сниженным, неизменённым или повышенным [5].

Это расхождение объясняют действием инсулина. Инсулинорезистентность сопровождается компенсаторной гиперинсулинемией в системе воротной вены, которая повышает чувствительность печени к ГР, поддерживает продукцию ИФР-1 и по механизму отрицательной обратной связи подавляет секрецию ГР гипофизом [8]. У здоровых людей с ожирением ответ ГР на глюкагон снижен на фоне хронически повышенных свободных жирных кислот и гиперинсулинемии [9].

Снижение секреции ГР при ожирении обратимо. После метаболической хирургии уровень ГР постепенно повышался и через 52 недели достигал значений контрольной группы, а исходный ИФР-1 у лиц с ожирением не отличался от показателя лиц без ожирения [10].

Низкая секреция ГР связана с неблагоприятным метаболическим профилем. У 200 женщин с тяжёлым ожирением сниженный пик ГР выявлен в 61,5% случаев, и метаболический синдром встречался у них чаще, чем при нормальном пике (61,0% против 16,9%) [11]. В других работах низкий стимулированный пик ГР сочетался с

дислипидемией, инсулинорезистентностью и увеличением толщины комплекса интима-медиа сонных артерий [12; 13; 14]. Эти данные получены в одномоментных исследованиях и не позволяют судить, что первично: снижение секреции ГР или метаболические нарушения.

Для диагностики важно, что ИФР-1 не заменяет стимуляционную пробу. Его значения у здоровых людей и у больных с ДГР перекрываются, особенно после 40 лет [16], а при ожирении результаты определения ИФР-1 и стимуляционных проб нередко расходятся [15].

Кого обследовать: позиция международных рекомендаций

Клинические рекомендации связывают показания к обследованию с клинической вероятностью ДГР, а не с наличием ожирения или неспецифических жалоб [2; 3; 4].

- **Кому показана проба.** Пациентам с заболеваниями гипоталамо-гипофизарной области в анамнезе и обоснованным клиническим подозрением на ДГР [2; 4].
- **Кому проба не нужна.** При органическом поражении гипоталамо-гипофизарной области с дефицитом трёх и более других гормонов гипофиза и низким ИФР-1 диагноз ставят без стимуляции [4; 9].
- **Базальный ГР.** Случайное определение ГР для скрининга не рекомендуется, поскольку секреция гормона носит импульсный характер [4].
- **Ожирение без заболевания гипофиза.** Обследование не рекомендуется пациентам с общими неспецифическими жалобами или ожирением без органического заболевания гипоталамо-гипофизарной области: польза от терапии ГР у них маловероятна [4].

Таким образом, ожирение само по себе не служит показанием к стимуляционной пробе. Если же у пациента с ожирением есть основания подозревать ДГР, результат пробы необходимо оценивать по порогам, учитывающим индекс массы тела (ИМТ) [2; 6].

Стимуляционные пробы и индекс массы тела

Ни одна из применяемых проб не свободна от влияния массы тела, и для трёх из них предложены пороги пика ГР, зависящие от ИМТ (таблица 1).

Таблица 1. Стимуляционные пробы для диагностики ДГР у взрослых и пороговые значения пика ГР

Проба	Стандартный порог, мкг/л	Пороги с учётом ИМТ, мкг/л (нормальная масса тела / избыточная / ожирение)	Особенности при ожирении
Инсулинотолерантный тест	3–5 [16]	3,5 / 1,3 / 2,2 [17]	Нужна гликемия ниже 2,2 ммоль/л [16]; часто требуются повышенные дозы инсулина [18]
ГРРГ + аргинин	Зависит от ИМТ	11,5 / 8,0 / 4,2 [19]; пересмотр: 8,0 / 7,0 / 2,8 [6]	ГРРГ малодоступен [9]
Проба с глюкагоном	3 [16]	1 при ожирении и у части пациентов с избыточной массой тела [7; 16]	При пороге 3 мкг/л пробу не прошли 45% здоровых лиц с ИМТ ≥25 кг/м² [7]
Проба с мациморелином	2,8; изучен также порог 5,1 [18]	Не установлены [6]	Точность не зависела от ИМТ в пределах до 36,6 кг/м² [18]; высокая стоимость [9]

ГРРГ — гормон роста-рилизинг-гормон.

Инсулинотолерантный тест

Инсулинотолерантный тест (ИТТ) остаётся эталонной пробой при условии достижения адекватной гипогликемии: глюкозы ниже 2,2 ммоль/л (40 мг/дл) [16]. Пациентам с высоким ИМТ для этого часто нужны повышенные дозы инсулина, что увеличивает риск отсроченной гипогликемии после завершения пробы [18].

Избыточная масса тела и ожирение существенно снижают ответ ГР на гипогликемию. В исследовании Gasco и соавт. оптимальный порог составил 3,5 мкг/л при нормальной массе тела, 1,3 мкг/л при избыточной и 2,2 мкг/л при ожирении, а диагностическая точность пробы снижалась с 97,2% до 76,5% и 76,7% соответственно [17]. Специфичность порога при ожирении составила лишь 50%, то есть даже скорректированный порог не устраняет ложноположительных результатов [17].

Проба с ГРРГ и аргинином

Для этой пробы пороги с учётом ИМТ были предложены первыми: 11,5 мкг/л при нормальной массе тела, 8,0 мкг/л при избыточной и 4,2 мкг/л при ожирении [19]. В 2023 году эти пороги пересмотрены на выборке из 358 пациентов с заболеваниями гипоталамо-гипофизарной области, причём эталоном служило клиническое определение ДГР, а не другая проба [6]. Оптимальные пороги составили 8,0, 7,0 и 2,8 мкг/л, а при требовании специфичности не менее 95% — 2,6 мкг/л при избыточной массе тела и 1,75 мкг/л при ожирении [6]. Авторы заключили, что прежние пороги следует снизить, чтобы избежать гипердиагностики [6]. Применение пробы ограничено малой доступностью ГРРГ [9].

Проба с глюкагоном

Стандартный порог пробы с глюкагоном — 3 мкг/л [16]. Dichtel и соавт. обследовали 108 человек с ИМТ ≥25 кг/м²: 47 здоровых лиц, 20 пациентов с тотальной и 41 с частичной недостаточностью гипофиза [7]. При пороге 3 мкг/л пробу не прошли 45% здоровых участников, наилучшее сочетание чувствительности (90%) и специфичности (94%) давал порог 0,94 мкг/л, а пик ГР у здоровых отрицательно коррелировал с ИМТ ($R = -0,35$) и объёмом висцеральной жировой ткани ($R = -0,32$) [7]. На этом основании для пациентов с ожирением и части пациентов с избыточной массой тела предложен порог 1 мкг/л [16].

Ответ на глюкагон зависит от динамики гликемии: после исключения ИМТ и возраста из многофакторной модели единственным показателем, связанным с максимальным приростом ГР, оказался минимум глюкозы в ходе пробы [20]. Стандартная проба с глюкагоном занимает четыре часа [7].

Проба с мациморелином

Мациморелин — пероральный стимулятор секреции ГР, одобренный для диагностики ДГР у взрослых в США в 2017 году и в Европейском союзе в 2019 году [6]. Проба не вызывает гипогликемии [18]. При пороге 2,8 мкг/л её чувствительность составила 88%, специфичность 97%, при пороге 5,1 мкг/л — 92% и 96%; совпадение с результатом ИТТ при одинаковых порогах достигало 90,7% и 87,1% соответственно [18]. В изученном диапазоне ИМТ (до 36,6 кг/м²) точность пробы от массы тела существенно не зависела [18]. Ограничения пробы — отсутствие порогов для пациентов с ожирением [6] и высокая стоимость [9].

Проба с аргинином

Изолированная проба с аргинином больше не рекомендуется: аргинин слабо стимулирует секрецию ГР, и проба требует очень низкого порога — 0,4 мкг/л [16].

Последствия гипердиагностики и нерешённые вопросы

Ошибочный диагноз ДГР у пациента с ожирением ведёт к необоснованному назначению заместительной терапии, которая должна предлагаться только при истинном дефиците гормона [6].

Применение ГР при ожирении без заболевания гипофиза остаётся предметом исследований. В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании у 53 взрослых с ИМТ ≥25 кг/м² и неалкогольной жировой болезнью печени шестимесячное введение низких доз ГР уменьшило стеатоз печени без ухудшения показателей гликемии [21]. Этот результат относится к исследовательскому применению и не служит основанием для заместительной терапии при функциональном снижении секреции ГР.

Нерешёнными остаются следующие вопросы.

- **Эталон диагноза.** В большинстве исследований пациентов сравнивали со здоровыми лицами или использовали в качестве эталона другую стимуляционную пробу, что создаёт риск систематической ошибки [6].
- **Точность порогов при ожирении.** Даже с учётом ИМТ точность ИТТ при избыточной массе тела и ожирении не превышала 77% [17].
- **Новые пробы.** Для мациморелина пороги с учётом ИМТ не установлены [6].
- **Лабораторные методы.** Сопоставление результатов затрудняет неоднородность методов определения ГР и ИФР-1 [4].
- **Переносимость данных.** Пороги с учётом ИМТ получены в отдельных итальянских и американских центрах [6; 7; 17; 19], и их применимость в других популяциях требует проверки.

Из приведённых данных следует практический порядок обследования пациента с ожирением.

1. Оценить клиническую вероятность ДГР: заболевания гипоталамо-гипофизарной области и дефицит других гормонов гипофиза [2; 4].
2. При отсутствии таких данных стимуляционную пробу не проводить [4].
3. При обоснованном подозрении выбрать доступную пробу и оценить результат по порогам с учётом ИМТ [6; 7; 17].
4. При проведении ИТТ убедиться, что достигнута гликемия ниже 2,2 ммоль/л; без этого низкий пик ГР не подлежит интерпретации [16].
5. ИФР-1 оценивать по возрастным нормам и не использовать как единственный критерий [9; 16].

Заключение

Ожирение сопровождается функциональным и обратимым снижением секреции ГР, которое ослабляет ответ на стимуляционные пробы. Стандартные пороги пика ГР у таких пациентов завышают частоту диагноза ДГР.

Для инсулинотолерантного теста, пробы с ГРРГ и аргинином и пробы с глюкагоном предложены более низкие пороги с учётом ИМТ, однако их точность при ожирении остаётся ограниченной. Международные рекомендации не поддерживают обследование на ДГР пациентов с ожирением без заболевания гипоталамо-гипофизарной области.

Необходимы исследования диагностической точности стимуляционных проб у пациентов с ожирением в разных популяциях с чётко определённым эталоном диагноза и стандартизованным протоколом пробы.

References

1. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in underweight and obesity from 1990 to 2022: a pooled analysis of 3663 population-representative studies with 222 million children, adolescents, and adults. Lancet. 2024;403(10431):1027–1050. doi:10.1016/S0140-6736(23)02750-2
2. Yuen KCJ, Biller BMK, Radovick S, Carmichael JD, Jasim S, Pantalone KM, Hoffman AR. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology guidelines for management of growth hormone deficiency in adults and patients transitioning from pediatric to adult care. Endocr Pract. 2019;25(11):1191–1232. doi:10.4158/GL-2019-0405
3. Molitch ME, Clemmons DR, Malozowski S, Merriam GR, Vance ML. Evaluation and treatment of adult growth hormone deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96(6):1587–1609. doi:10.1210/jc.2011-0179
4. Yuen KCJ, Johannsson G, Ho KKY, Miller BS, Bergada I, Rogol AD. Diagnosis and testing for growth hormone deficiency across the ages: a global view of the accuracy, caveats, and cut-offs for diagnosis. Endocr Connect. 2023;12(7):e220504. doi:10.1530/EC-22-0504
5. Al-Samerria S, Radovick S. Exploring the therapeutic potential of targeting GH and IGF-1 in the management of obesity: insights from the interplay between these hormones and metabolism. Int J Mol Sci. 2023;24(11):9556. doi:10.3390/ijms24119556
6. Gasco V, Cuboni D, Varaldo E, Bioletto F, Berton AM, Bona C, Prencipe N, Ghigo E, Maccario M, Grottoli S. GHRH + arginine test and body mass index: do we need to review diagnostic criteria for GH deficiency? J Endocrinol Invest. 2023;46(10):2175–2183. doi:10.1007/s40618-023-02081-9

7. Dichtel LE, Yuen KCJ, Bredella MA, Gerweck AV, Russell BM, Riccio AD, Gurel MH, Sluss PM, Biller BMK, Miller KK. Overweight/obese adults with pituitary disorders require lower peak growth hormone cutoff values on glucagon stimulation testing to avoid overdiagnosis of growth hormone deficiency. J Clin Endocrinol Metab. 2014;99(12):4712–4719. doi:10.1210/jc.2014-2830
8. Yuen KCJ, Hjortebjerg R, Ganeshalingam AA, Clemmons DR, Frystyk J. Growth hormone/insulin-like growth factor I axis in health and disease states: an update on the role of intra-portal insulin. Front Endocrinol (Lausanne). 2024;15:1456195. doi:10.3389/fendo.2024.1456195
9. Cuboni D, Caputo M, Ghigo E, Aimaretti G, Gasco V. Once upon a time: the glucagon stimulation test in diagnosing adult GH deficiency. J Endocrinol Invest. 2024;47(7):1621–1631. doi:10.1007/s40618-024-02322-5
10. Gancheva S, Kahl S, Herder C, Strassburger K, Sarabhai T, Pafili K, Szendroedi J, Schlensak M, Roden M. Metabolic surgery-induced changes of the growth hormone system relate to improved adipose tissue function. Int J Obes (Lond). 2023;47(6):505–511. doi:10.1038/s41366-023-01292-7
11. Muscogiuri G, Barrea L, Laudisio D, Di Somma C, Pugliese G, Salzano C, Colao A, Savastano S. Somatotropic axis and obesity: is there any role for the Mediterranean diet? Nutrients. 2019;11(9):2228. doi:10.3390/nu11092228
12. Makimura H, Stanley T, Mun D, Chen C, Wei J, Connelly JM, Hemphill LC, Grinspoon SK. Reduced growth hormone secretion is associated with increased carotid intima-media thickness in obesity. J Clin Endocrinol Metab. 2009;94(12):5131–5138. doi:10.1210/jc.2009-1295
13. Cordido F, Garcia-Buela J, Sangiao-Alvarellos S, Martinez T, Vidal O. The decreased growth hormone response to growth hormone releasing hormone in obesity is associated to cardiometabolic risk factors. Mediators Inflamm. 2010;2010:434562. doi:10.1155/2010/434562
14. Carmichael JD, Danoff A, Milani D, Roubenoff R, Lesser ML, Livote E, Reitz RE, Ferris S, Kleinberg DL. GH peak response to GHRH-arginine: relationship to insulin resistance and other cardiovascular risk factors in a population of adults aged 50–90. Clin Endocrinol (Oxf). 2006;65(2):169–177. doi:10.1111/j.1365-2265.2006.02569.x
15. Stanley TL, Feldpausch MN, Murphy CA, Grinspoon SK, Makimura H. Discordance of IGF-1 and GH stimulation testing for altered GH secretion in obesity. Growth Horm IGF Res. 2014;24(1):10–15. doi:10.1016/j.ghir.2013.11.001
16. Yuen KCJ. Growth hormone stimulation tests in assessing adult growth hormone deficiency. In: Feingold KR, et al., editors. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; updated 2023 Aug 8. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK395585/
17. Gasco V, Bisceglia A, Prencipe N, Cambria V, Bioletto F, Ghigo E, Maccario M, Grottoli S. The cut-off limits of growth hormone response to the insulin tolerance test

related to body mass index for the diagnosis of adult growth hormone deficiency. Neuroendocrinology. 2021;111(5):442–450. doi:10.1159/000508103

18. Garcia JM, Biller BMK, Korbonits M, Popovic V, Luger A, Strasburger CJ, et al. Sensitivity and specificity of the macimorelin test for diagnosis of AGHD. Endocr Connect. 2021;10(1):76–83. doi:10.1530/EC-20-0491
19. Corneli G, Di Somma C, Baldelli R, Rovere S, Gasco V, Croce CG, et al. The cut-off limits of the GH response to GH-releasing hormone-arginine test related to body mass index. Eur J Endocrinol. 2005;153(2):257–264. doi:10.1530/eje.1.01967
20. Kawalec J, Horzelski W, Karbownik-Lewińska M, Lewiński A, Lewandowski KC. Determination of glucose cut-off points for optimal performance of glucagon stimulation test. Front Endocrinol (Lausanne). 2024;15:1448467. doi:10.3389/fendo.2024.1448467
21. Dichtel LE, Corey KE, Haines MS, Chicote ML, Lee H, Kimball A, Colling C, Simon TG, Long MT, Husseini J, Bredella MA, Miller KK. Growth hormone administration improves nonalcoholic fatty liver disease in overweight/obesity: a randomized trial. J Clin Endocrinol Metab. 2023;108(12):e1542–e1550. doi:10.1210/clinem/dgad375