

Ожирение и врожденный гипопитуитаризм

И.И. Дедов, О.Б. Безлепкина

ГУ Эндокринологический научный центр
(дир. — акад. РАН и РАМН И.И. Дедов) РАМН, Москва

Ожирение является на сегодняшний день классическим симптомом соматотропной недостаточности. Данная особенность отмечается в работах многих исследователей [3, 5, 7, 18].

Solomon F. с соавт (1989) показали, что масса тела у пациентов с соматотропной недостаточностью в среднем составляет 126% от идеальной [25]. Повышенные величины ИМТ обнаружены в работе Wang Z. [26]. В то же время Sartorio A. с соавт [22] не нашли отличий в показателях ИМТ от контрольной группы. Избыточное отложение жировой ткани при соматотропной недостаточности наблюдается в висцеральных депо, преимущественно в области живота, следствием чего является увеличение соотношения ОТ/ОБ, на что указывает ряд авторов [8, 18, 26].

Критериями избыточной массы тела на сегодняшний день являются индекс массы тела (ИМТ), соотношение окружности талии к окружности бедер (ОТ/ОБ), показатели импеданса, данные денситометрического исследования (общая масса жировой ткани и процент жировой ткани в составе тела).

Целью настоящей работы было изучение некоторых показателей жирового обмена у пациентов с врожденным гипопитуитаризмом.

Объем и методы исследования

С целью изучения особенностей жирового обмена была обследована однородная когорта пациентов с врожденной соматотропной недостаточностью, состоящая из 209 пациентов от 18,1 до 75,6 лет (74 женщины и 135 мужчин). Всем пациентам проводилось физикальное обследование с расчетом ИМТ, соотношения ОТ/ОБ по стандартным методикам. Недостаточным считался вес при ИМТ у мужчин <20,7 у женщин <19,1; нормальным при ИМТ у мужчин 20,7-26,4 у женщин 19,1-25,8; избыточным при ИМТ у мужчин >26,4 у женщин >25,8. Количественный анализ жировой массы (SDS жировой массы), % жировой массы по данным денситометрии определены у 72 пациентов (31 женщина, 41 мужчина). Денситометрическое исследование (DEXA) проводилось в Институте медико-социальных проблем РАМН, «Центр остеопороза» (руководитель — проф. В.С.Оганов). Двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия проводилась на аппарате «Hologic QDR-1000/W» (США), с использованием программы «total body».

Для оценки результатов денситометрического исследования использовалась группа контроля, состоящая из 497 волонтеров (104 женщины и 393 мужчины). Рост и масса тела пациентов с гипопитуитаризмом были заведомо меньше аналогичных показателей здоровых людей. В связи с этим сравнение абсолютных величин любого из параметров, полученных при проведении DEXA, являлось некорректным. Поэтому показатель жировой

массы, полученной путем денситометрического исследования, как в группе контроля, так и в группе пациентов был преобразован следующим образом: [показатель DEXA: рост пациента(волонтера)] \times 1,70 м и представлен в итоге в виде «нормализованного» показателя. Затем индивидуально для пациента рассчитывался SDS каждого показателя с учетом пола и возраста группы контроля.

Уровни липопротеидов (ОХ, ЛПНП, ЛПОНП, ЛПВП, ТГ) изучены у 176 пациентов (67 женщин, 109 мужчин). Уровни липидов (общий холестерин, ЛПНП, ЛПОНП, ЛПВП, триглицериды) определялись в биохимической лаборатории ЭНЦ РАМН (зав. А.В. Ильин) энзиматически-колориметрическим методом на приборе «Hitachi» (Япония) и в отделе биохимии — руководитель профессор Н.В. Перова (лаборатория липопротеидов, к.м.н. А.М. Олферьев) Государственного Научно-исследовательского центра профилактической медицины МЗ РФ. Забор крови для определения уровня липидов проводился не менее через 12 ч после приема пищи.

Содержание лептина определено у 66 пациентов (28 женщин, 38 мужчин). Уровень лептина определялся иммуноферментным методом с помощью коммерческих наборов «DSL ACTIVETM» (США) в лаборатории Университетской детской клиники г.Гиссена (University Children's Hospital, Geissen, Germany, профессор W.F.Blum).

Статистический анализ материала проводился с использованием пакета программ STATISTICA 7.0 for Windows и Microsoft Excel, 2002. Данные представлены в виде $\text{среднее} \pm \text{стандартное отклонение}$ ($M \pm SD$) в случае параметрического распределения и медианы (Me , минимум:максимум) в случаях непараметрического распределения данных. Равенство средних оценивалось с помощью дисперсионного анализа или по t-критерию Стьюдента. Критерий Стьюдента (в том числе парный критерий Стьюдента) использовался при сравнении количественных параметров и долей при характере распределения выборки, близкой к нормальной. Все статистические тесты выполнялись для двустороннего уровня значимости и различия гипотез считались достоверными при уровне значимости <0,05.

ИМТ у пациентов с врожденным гипопитуитаризмом

Индекс массы тела был проанализирован у 209 пациентов (18,1-75,6 лет), избыточный вес, базируясь на данных ИМТ, имели только 12,0% пациентов ($n=25$), достоверно не различаясь у мужчин и женщин (соответственно 13,3 и 9,5%) (рис. 1, табл. 1).

ИМТ в пределах нормальных величин имели 41,6% ($n=87$), в том числе 44,6% женщин и 40,0% мужчин. Обращает внимание достаточно высокий процент пациентов, имеющих ИМТ ниже нормы — 46,4% ($n=97$), среди них 45,9% женщин и 46,7% мужчин. Недостаток веса имел каждый второй пациент моложе 30 лет и каждый третий старше 30 лет.

Средняя величина ИМТ у пациентов с ИДГР со-

этом более чем в половине случаев ($n=100$) концентрации ХС в сыворотке крови оказались выше нормы (максимальный уровень холестерина достигал 13,7 ммоль/л). У пациентов с ИДГР уровень общего холестерина составлял $5,08 \pm 1,07$ ммоль/л, гиперхолестеринемия встречалась в 46,3% случаев ($n=19$). В целом уровень ХС оказался достоверно выше у пациентов с МДГА, чем с ИДГР ($p < 0,0001$).

Анализ уровня ХС в зависимости от пола выявил, что у женщин ($6,93 \pm 1,86$ ммоль/л) его величины были достоверно выше, чем у мужчин — $6,12 \pm 1,86$ ммоль/л ($p < 0,01$).

Выявлена положительная корреляция между возрастом и уровнем ОХ как у пациентов с ИДГР ($r = +0,574$), так и у пациентов с МДГА ($r = +0,444$). Также выявлена положительная корреляционная зависимость между возрастом и уровнем холестерина у женщин ($r = +0,63$), у мужчин эта взаимосвязь была выражена в меньшей степени ($r = +0,33$).

ЛПНП. Средний уровень *липопротеидов низкой плотности* у пациентов с МДГА был достоверно выше ($4,85 \pm 1,86$ ммоль/л), чем у пациентов с ИДГР ($3,28 \pm 0,98$ ммоль/л; $p < 0,0001$). Уровни ЛПНП превышающие верхнюю норму нормальных значений имели 29% пациентов ($n=12$) с ИДГР и 62,2% ($n=84$) с МДГА.

Средние уровни ЛПНП и у женщин и у мужчин превышали нормальные уровни, достоверно не отличаясь между собой (см. табл. 4). Получена положительная корреляционная взаимосвязь между возрастом и уровнем ЛПНП как у пациентов с ИДГР ($r = +0,608$), так и у пациентов с МДГА ($r = +0,449$).

ЛПОНП. Повышенные концентрации ЛПОНП имели 13,6% пациентов ($n=24$), все с МДГА, в подавляющем числе это были женщины (19/24). В целом уровни ЛПОНП у мужчин и женщин достоверно не отличались между собой. Значения ЛПОНП у пациентов с МДГА были достоверно выше, чем у пациентов с ИДГР ($p < 0,0001$). Корреляционная связь между уровнями ЛПОНП и возрастом пациентов обнаружена в большей степени у пациентов с ИДГР ($r = +0,413$), чем у пациентов с МДГА ($r = +0,301$).

ЛПВП. Средние уровни *липопротеидов высокой плотности* практически не различались между пациентами с ИДГР и МДГА, мужчинами и женщинами. Уровни ЛПВП ниже нижней границы нормы встречались достаточно редко — в 4% случаев ($n=7$) и только у пациентов с МДГА. Достоверной корреляционной связи между значениями ЛПВП и возрастом пациентов обнаружено не было.

Триглицериды. Уровни ТГ у пациентов с врожденным ДГР колебались от 0,37 до 5,21 ммоль/л. Выявлены достоверно более высокие уровни триглицеридов у пациентов с МДГА, чем у пациентов с ИДГР, ($p < 0,0001$). Доля лиц, имеющих повышенные концентрации ТГ в сыворотке крови, составила 17,1%

($n=30$), все пациенты с МДГА. Корреляционная связь между ТГ и возрастом пациентов равна +0,417 у пациентов с ИДГР и +0,302 у пациентов с МДГА.

Индекс атерогенности. Из табл. 4 видно, что у пациенты с МДГА значения ИА колебались от 0,98 до 10,84. Практически половина пациентов ($n=82$) имели повышенные значения индекса атерогенности, причем такие значения были характерны как для мужчин, так и для женщин ($p < 0,2$). Большинство пациентов, имевших повышенный ИА были пациенты с МДГА (74/82), у которых в целом ИА был достоверно выше, чем у пациентов с ИДГР, ($p < 0,0001$). Анализ взаимосвязи между возрастом и ИА выявил положительную корреляцию у пациентов с ИДГР ($r = +0,629$), в меньшей степени у пациентов с МДГА ($r = +0,302$).

Таким образом, для пациентов с врожденным ДГР характерна гиперхолестеринемия, которая встречалась у 67,6% пациентов, достоверно чаще у пациентов с МДГА, чем у пациентов с ИДГР ($p < 0,0001$), у лиц старше 30 лет его уровень был достоверно выше ($p < 0,001$), чем у пациентов 18-29 лет. У женщин уровень ХС был достоверно выше, чем у мужчин ($p < 0,01$).

По четырем (ОХ, ЛПНП, ЛПОНП, ТГ) из пяти изучаемых классов липопротеидов у пациентов с МДГА получены достоверно более высокие их уровни, чем у пациентов с ИДГР, во всех случаях $p < 0,001$. Наиболее выраженные изменения как для пациентов с МДГА, так и для пациентов с ИДГР были в отношении уровня общего холестерина — ($6,76 \pm 1,91$ и $5,08 \pm 1,07$ ммоль/л соответственно), изменения других классов липопротеидов были выражены в меньшей степени.

ИА был повышен у пациентов с МДГА, значительно выше, чем при ИДГР ($p < 0,0001$). Получена положительная корреляционная взаимосвязь между возрастом и уровнем ХС, ЛПНП, ЛПОНП, ТГ и ИА как у пациентов с МДГА, так и у пациентов с ИДГР. Полученные нами данные находят свое подтверждение в большинстве проведенных исследований, авторы которых солидарны в утверждении, что соматотропная недостаточность сопровождается повышением уровней ОХ [3, 9, 10, 11, 12, 13], хотя ряд авторов не находят достоверных изменений в уровнях ОХ [16, 19]. Аналогичные закономерности получены и в отношении уровней ЛПНП, наиболее атерогенной фракции липопротеидов. Ряд авторов указывают на снижение уровней ЛПВП [3, 10, 11, 12], либо их нормальные уровни [9, 19].

На рис. 2 представлены различия в уровнях общего холестерина в зависимости от пола и возраста.

Полученные данные согласуются с данными других авторов, указывающих на наличие гиперлипидемии и дислипидемических изменений у пациентов с ДГР [3, 9, 10, 11, 12]. Johannsson G. и соавт. [16] отме-

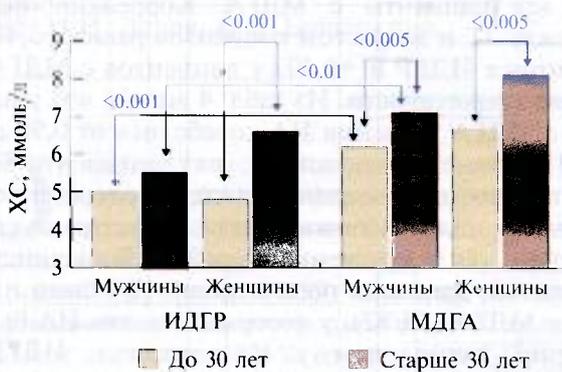


Рис. 2. Уровни общего холестерина у мужчин и женщин при ИДГР и МДГА.

чают, что у пациентов с ДГР количество висцеральной жировой ткани обратно пропорционально уровням ЛПВП и прямо пропорционально уровням ТГ.

Содержание лептина при врожденном гипопитуитаризме

Лептин — это белок, секретирующийся адипоцитами жировой ткани. Установлено, что у лиц с избыточной массой тела и при ряде заболеваний уровень лептина повышен. Сведения о содержании лептина при дефиците гормона роста противоречивы. Изучается роль лептина как возможного кандидата, отвечающего за развитие ожирения при гипопитуитаризме.

Нами было проведено определение уровня лептина у 66 пациентов (38 мужчин и 28 женщин) с врожденным гипопитуитаризмом от 18 до 76,5 лет. В общей группе уровень лептина составил $6,4 \pm 5,41$ нг/мл (медиана — 4,99 нг/мл, 0,36:28,9). У женщин уровень лептина оказался выше (медиана 5,56 нг/мл), чем у мужчин (медиана 3,95 нг/мл), различия статистически недостоверны ($p < 0,1$).

При ИДГР уровень лептина составил $5,8 \pm 5,69$ нг/мл (медиана 3,57 нг/мл), у женщин уровень лептина оказался достоверно выше: $10,7 \pm 6,53$ нг/мл (медиана 13,4 нг/мл), чем у мужчин — $2,9 \pm 2,22$ нг/мл (медиана 2,75 нг/мл), $p < 0,005$. При МДГА уровень лептина составил в общей группе $6,8 \pm 5,352$ нг/мл (медиана 5,25 нг/мл), достоверно не различаясь у женщин — $7,4 \pm 6,454$ нг/мл (медиана 5,3 нг/мл) и мужчин — $6,3 \pm 4,364$ нг/мл (медиана 5,38 нг/мл)

(табл. 5). Наши данные свидетельствуют о снижении базальных уровней лептина по сравнению со здоровыми людьми. Marzullo P. с соавт. [21] приводят уровни лептина у здоровых женщин — $12,7 \pm 2,0$ нг/мл, у мужчин — $3,3 \pm 1,0$ нг/мл, Miyakawa M с соавт (1998) — соответственно $10,7 \pm 7,3$ нг/мл и $5,0 \pm 2,8$ нг/мл [20]. Сходные данные получены Shoumer RF и соавт. [24] — $12,6 \pm 2,4$ нг/мл у женщин и $4,3 \pm 0,5$ нг/мл у мужчин и Fisker S. с соавт. [14] — $11,3 \pm 1,4$ нг/мл и $4,7 \pm 0,7$ нг/мл. Обращает на себя внимание факт, что у здоровых женщин уровни лептина выше, чем у мужчин, в нашей группе пациентов с гипопитуитаризмом данная закономерность сохранена в полной мере.

В результате изучения уровней лептина нами получены данные, свидетельствующие о незначительном нарушении содержания лептина (в сторону его снижения) в сыворотке крови у пациентов с врожденным гипопитуитаризмом. Получены более высокие уровни лептина у женщин по сравнению с мужчинами, в группе пациентов с ИДГР эти различия были достоверными.

Проведенный корреляционный анализ между уровнем лептина и другими показателями выявил положительную взаимосвязь между уровнем лептина и массой жировой ткани (кг): $r = 0,640$, $p < 0,001$; между уровнем лептина и % жировой ткани в организме: $r = 0,665$, $p < 0,001$; между уровнем лептина и SDS FM: $r = 0,557$, $p < 0,001$; между уровнем лептина и SDS LBM $r = 0,453$, $p < 0,001$; между уровнем лептина и ИМТ $r = 0,547$, $p < 0,001$. Корреляции между уровнем лептина и различными классами липопротеидов оказались статистически недостоверными.

Полученные нами данные позволяют сделать заключение, что ожирение не является характерным симптомом для пациентов с врожденным гипопитуитаризмом. Классическими являются гиперхолестеринемия и дислипидемические нарушения, присутствующие подавляющему большинству пациентов. Уровни лептина у пациентов с гипопитуитаризмом снижены, сохраняя при этом более высокие уровни у женщин по сравнению с мужчинами.

Таблица 5

Уровни лептина в зависимости от пола у пациентов с ИДГР и МДГА				
Показатель	Изолированный дефицит СТГ		Множественный дефицит гормонов аденогипофиза	
	мужчины (n=10)	женщины (n=8)	мужчины (n=29)	женщины (n=19)
Средний возраст, годы	23,7±10,4		38,5±16,4	
Лептин, нг/мл	2,9±2,22	10,7±6,53*	6,3±4,36	7,4±6,45
	2,75	13,4 1	5,38	5,3
	0,65:7,6	0,36:16,7	0,58:17,5	0,58:28,9

* $p < 0,005$ между группой мужчин и женщин с ИДГР.

Литература

1. Дедов И.И., Тюльпаков А.Н., Петеркова В.А. Соматотропная недостаточность. Москва, «ИндексПринт». 1998.
2. Панков Ю.А. «Лептин в регуляции нейроэндокринной системы», Материалы III конференции «Актуальные проблемы нейроэндокринологии», Москва, 6-7 октября, 2003 год, стр. 27-38.
3. Attanasio A., Lamberts S., Matranga A., Birkett M., Bates P., Valk N., Hilsted J., Bengtsson B., Strasburger C. // *J Clin Endocrinol Metab.* 1997, 82(1): 82-88.
4. Binnerts A., Deurenberg P., Swart G., Wilson J., Lamberts S. // *Am J Clin Nutr.* 1992, 55: 918-923.
5. Binnerts A., Swart G., Wilson J., Hoogerbrugge N., Pois H., Birkenhager J., Lamberts W. // *J Clin Endocrinol.* 1992, 37: 79-87.
6. Burman P., Johansson A., Siegbahn A., Vessby B., Karlsson F. // *J Clin Endocrinol Metab.* 1997 Feb, 82(2): 550-555.
7. Bengtsson B., Abs R., Bennmarker H., Monson J., Feldt-Rasmussen U., Hernberg E., Westberg B., Wilton P., Wuster C. // *J Clin Endocrinol Metab.* 1999, 84(11): 3929-3935.
8. Brummer R. // *Growth Horm IGF Res.* 1998 Apr, 8 (Suppl) B: 19-23.
9. Capaldo B., Patti L., Oliviero U., Longobardi S., Pardo F., Vitale F., Fazio S., Di Rella F., Biondi B., Lombardi G., Sacca L. // *J Clin Endocrinol Metab.* 1997 May, 82(5): 1378-1381.
10. Colao A., di Somma C., Cuocolo A., Spinelli L., Tedesco N., Pivonello R., Bonaduce D., Salvatore M., Lombardi G. // *J Clin Endocrinol Metab.* 2001 May, 86(5): 1874-1881.
11. Cummings M., Christ E., Umpleby A., Albany E., Wierzbicki A., Lumb P., Sonksen P., Russell-Jones D. // *J Clin Endocrinol Metab.* 1997 Jun, 82(6): 2010-2013.
12. Cuneo R., Salomon F., Watts G., Hesp R., Sonksen P. // *Metab Clin. Exp.* 1993, 42: 1519-1523.
13. De Boer H., Blok G., Voerman H., Phillips M., Schouten J. // *Metab Clin Exp.* 1994, 43: 119-203.
14. Fisker S, Vahl N, Hansen TB, Jorgensen JO, Hagen C, Orskov H, Christiansen JS // *Metabolism* 1997 Jul; 46(7):812-7.
15. Janssen J., van Der Toorn F., Hoffland L., van Koetsveld P., Broglio F., Ghigo E., Lamberts S., Jan Van Der Lely A. // *Eur J Endocrinol.* 2001 Dec, 145(6): 711-716.
16. Johannsson G., Oscarsson J., Rosen T., Wiklund O., Olsson G., Wilhelmson L., Bengtsson B. // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1995 Dec, 15(12): 2142-2150.
17. Jorgensen J., Pedersen S., Thuesen L. // *Lancet.* 1989, 1: 1221-1225.
18. Kehely A., Birkett M., Weatherall R., Mamessier P., Blum W., Bates P., Attanasio A. // *Topical Endocrinol.* 1999, (Suppl) 5, 1-28.
19. Li Voon Chong J., Benbow S., Foy P., Wallymahmed M., Wile D., MacFarlane I. // *Clin Endocrinol (Oxf).* 2000 Nov, 53(5): 551-559.
20. Miyakawa M, Tsushima T, Murakami H, Isozaki O, Demura H, Tanaka T // *J Clin Endocrinol Metab* 1998 Oct; 83 (10): 3476-9.
21. Marzullo P, Buckway C, Pratt KL, Colao A, Guevara-Aguirre J, Rosenfeld RG // *J Clin Endocrinol Metab* 2002 Feb; 87 (2): 540-5.
22. Sartorio A., Narici M., Conti A., Giambona S., Ortolani S., Faglia G. // *J Endocrinol Invest.* 1997 Jul-Aug, 20(7): 417-423.
23. Shoumer K., Gray R., Anyaoku V., Hughes C., Beshyah S., Richmond W. // *Clin Endocrinol.* 1998, 48(6): 795-802.
24. Shoumer KA, Anyaoku V, Richmond W, Johnston DG. // *Clinical Endocrinology* 47(2):153-9, 1997.
25. Salomon F., Cuneo R., Hesp R., Sonksen P. // *N Engl J Med.* 1989, 321:1797-803.
26. Wang Z. // *Chin Med J (Engl).* 1999, 112(3): 195-201.