

Динамика массы тела у пациента с пролактинсекретирующей аденомой гипофиза до и после лечения каберголином

Е.Н. Гиниятуллина, Л.К. Дзеранова, Л.Я. Рожинская, Н.П. Гончаров, А.Д. Добрачева

ФГУ Эндокринологический научный центр, Москва
(директор – академик РАН и РАМН И.И. Дедов)

Метаболические нарушения у пациентов с повышенным уровнем пролактина (Прл) по данным ряда авторов составляют до 49%. Отмечается высокая распространенность избыточной массы тела у больных с синдромом гиперпролактинемии, но генез ее до конца не изучен. По данным таких исследований на фоне развития гиперпролактинемии наблюдается увеличение массы тела и ее регрессия при нормализации Прл в сыворотке крови на фоне лечения агонистами дофамина [1, 2, 20].

Данные о влиянии гиперпролактинемии на углеводный и липидный обмен в современной литературе противоречивы. Как предполагается, Прл оказывает стимулирующее влияние на преадипоциты, стимулируя их дифференцировку, а также активизирует метаболические процессы в адипоцитах. Недавние исследования показали, что Прл секретируется адипоцитами, находящимися в различных жировых депо организма. Продукция Прл этими клетками была обнаружена случайно при изучении его секреции в культурах клеток молочных желез. Секреция Прл в культуре адипоцитов оказалась в 10–15 раз выше, чем в культуре железистых клеток [4].

Zamorano P. и соавт. (1997) в своей работе показали наличие экспрессии гена рецептора лептина в гипоталамусе и передней доле гипофиза [21]. Взаимодействуя со специфическими рецепторами нейронов гипоталамуса, лептин стимулирует экспрессию генов белковых посредников: нейропептида Y (NPY), меланинконцентрирующего гормона (MCH), транскрипта, регулируемого кокаином и амфетамином (CART), проопиомеланокортина (POMC), альфа-меланоцитстимулирующего гормона (MSH- α), белка, родственного белку agouti (AGRP) [21].

В лечении гиперпролактинемии различного генеза широко применяется каберголин – препарат из группы агонистов дофамина. Он обладает высокой аффинностью к дофаминовым D₂ рецепторам и низкой аффинностью к дофаминовым D₁, α ₁- и α ₂-адренергическим, 5-HT₁- и 5-HT₂-серотониновым рецепторам. Kornej J. и соавт. в своем исследовании показали, что каберголин может быть эффективен в лечении ожирения при гиперпролактинемии [14]. В других исследованиях изучались эффекты бромокриптина на массу тела у пациентов без пролактина, но результаты были разноречивы из-за различий в дизайнах исследований и наличия побочных эффектов [6, 12, 18].

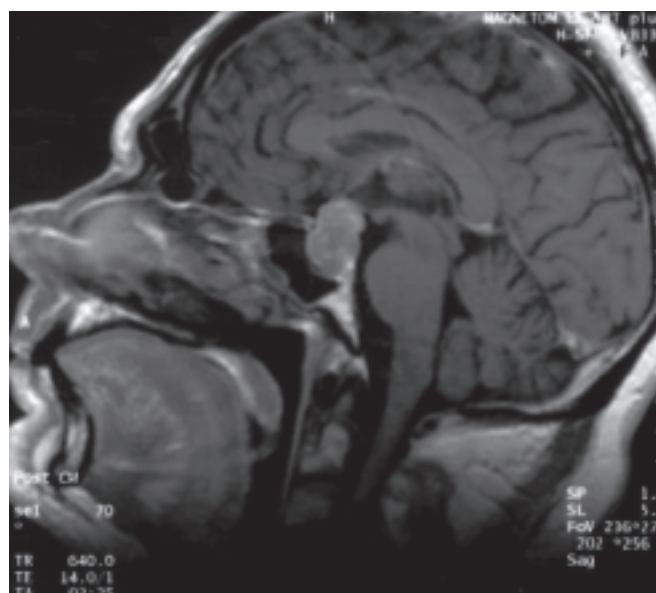


Рис. 1. МРТ головного мозга до лечения каберголином. В хиазмально-селлярной области определяется объемное образование размерами 35х30х31 мм

Мы представляем клинический случай пациента 54 лет с пролактинсекретирующей аденомой гипофиза и развитием ожирения в дебюте заболевания, его динамику до и после лечения каберголином.

Пациент Я., 1954 года рождения, обратился в ФГУ ЭНЦ с жалобами на увеличение массы тела, снижение либидо, потенции.

По данным анамнеза: наследственность по эндокринным и онкологическим заболеваниям не отягощена; аллергические реакции на лекарственные препараты отсутствуют. Около 3 лет назад стала постепенно нарастать масса тела с 78 до 95 кг, увеличились грудные железы, снизилось либидо, потенция.

При осмотре: общее состояние относительно удовлетворительное. Рост 176 см, вес 95 кг, ИМТ – 30,6 кг/м². Телосложение гиперстенического типа. Окружность талии – 96 см, окружность бедер – 100 см, ОТ/ОБ=0,96. Кожные покровы бледно-розовые, нормальной влажности. Оволосение по мужскому типу. Подкожно-жировая клетчатка развита избыточно, распределена по абдоминальному типу. Тоны сердца ясные, ритм правильный, шумов нет. АД 120/70 мм. рт. ст., ЧСС 74 уд. в мин. Дыхание везикулярное, проводится во все отделы легких,

хрипов нет. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень по краю реберной дуги. Симптом «поколачивания» отрицательный с обеих сторон. Дизурических явлений нет. Щитовидная железа при пальпации мягко-эластической консистенции, безболезненная. Признаков нарушения функции щитовидной железы не выявлено. Глазные симптомы отрицательные. Регионарные лимфоузлы не увеличены.

Данные лабораторного обследования:

Общий анализ крови, общий анализ мочи — без особенностей.

Результаты биохимического и гормонального анализов крови приведены в табл. 1.

Данные инструментального обследования:

УЗИ грудных желез — определяется жировая и железистая ткань.

Развитие гинекомастии было расценено, как следствие действия повышенного Прл.

МРТ головного мозга при обращении: в проекции турецкого седла с инфра-супраселлярным ростом определяется неправильной формы объемное образование с нечеткими, бугристыми контурами, размерами 35х30х31 мм. МРТ пациента представлена на рис. 1.

Для снижения веса рекомендовалась гипокалорийная диета, эффективность которой оказалась низкой, и прибавка веса продолжалась. Учитывая наличие макроаденомы гипофиза, высокий уровень Прл, пациенту был назначен каберголин в дозе 1 мг в неделю. При повторном обследовании пациента через 24 месяца лечения основного заболевания отмечалось существенное снижение массы тела с 95 до 75 кг, ИМТ — 24,7 кг/м², ОТ — 86 см, ОБ — 94 см, ОТ/ОБ — 0,91.

В работе Greenman и соавт., где сравнивались показатели веса у пациентов с гормонально-неактивными аденомами гипофиза и пролактиномами, также было показано значимое повышение массы тела у пациентов с гиперпролактинемией в сравнении с контрольной группой. На фоне проведения терапии и снижения уровня ПРЛ у пациентов с пролактиномами отмечалось снижение массы тела, в то время как у пациентов с гормонально-неактивными аденомами динамики массы тела отмечено не было [10].

Данные лабораторного обследования пациента Я. через 24 месяца лечения представлены в табл. 2.

Пролактин на фоне лечения каберголином снизился до 1655 МЕ/л, но не нормализовался, в связи с чем доза препарата увеличена до 2 мг в неделю. Лечение андрогенами к моменту обследования не проводилось, так как по данным Colao A. и соавт. (2006) терапия тестостероном при гиперпролактинемии различного генеза у мужчин показана в ситуациях, когда достигнута нормопролактинемия, а уровень тестостерона остается сниженным [8]. Существуют данные о том, что экзогенный тестостерон способен вызывать дальнейшее повышение уровня Прл путем ароматизации в эстрадиол, хотя частота возникновения данного феномена неизвестна [9, 19].

В представленном клиническом наблюдении отмечена нормализация уровня общего холестерина, снижение уровней триглицеридов, ХС ЛПНП, что, вероятно, обу-

Таблица 1

Показатель	Результат	Единицы измерения	Норма
Прл	83670	мЕд/л	60–456
Тестостерон	0,3	нмоль/л	11–33
Натрий	140,1	ммоль/л	120–150
Калий	4,4	ммоль/л	3,6–5,3
Хлориды	106,7	ммоль/л	97–108
Кальций общий	2,23	ммоль/л	2,15–2,55
Кальций ионизированный	1,12	ммоль/л	1,03–1,29
АСТ	16,8	Ед/л	4–38
АЛТ	13,4	Ед/л	0–41
Глюкоза	4,1	ммоль/л	3,05–6,38
Холестерин общий	5,9	ммоль/л	3,3–5,5
ЛПНП	4,0	ммоль/л	0–3,37
ЛПВП	0,9	ммоль/л	0,9–2,6
Триглицериды	2,0	ммоль/л	0,1–2,2

Таблица 2

Показатель	Результат	Единицы измерения	Норма
Прл	1655	мЕд/л	60–456
Тестостерон	3,6	нмоль/л	11–33
Натрий	142,3	ммоль/л	120–150
Калий	4,2	ммоль/л	3,6–5,3
Хлориды	102,8	ммоль/л	97–108
Кальций общий	2,34	ммоль/л	2,15–2,55
Кальций ионизированный	1,08	ммоль/л	1,03–1,29
АСТ	15,4	Ед/л	4–38
АЛТ	12,8	Ед/л	0–41
Глюкоза	4,7	ммоль/л	3,05–6,38
Холестерин общий	5,4	ммоль/л	3,3–5,5
ЛПНП	3,6	ммоль/л	0–3,37
ЛПВП	1,17	ммоль/л	0,9–2,6
Триглицериды	1,4	ммоль/л	0,1–2,2

словлено нормализацией веса пациента. Существуют данные о влиянии гипоталамического НРУ и кортикотропин-рилизинг гормона на уровни глюкозы плазмы, инсулина, свободных жирных кислот, триглицеридов и нормализации агонистами дофаминовых D₁/D₂ рецепторов таких симптомов как гиперфагия, прибавка веса, гипергликемия и гиперлипидемия [13]. Кроме того, вполне вероятно опосредованность модулирующего влияния Прл на жировой обмен через регуляцию углеводного обмена. Прл оказывает модулирующее влияние на продукцию инсулина β-клетками поджелудочной железы, имеющей специфические рецепторы, регулирует инсулин-индуцированную липолитическую функцию печени и влияет на чувствительность тканей к инсулину [17]. Несмотря на то, что у данного больного углеводный обмен исходно не был нарушен, нормализация липидного обмена, вероятно, осуществлялась с помощью этих механизмов регуляции.

При терапии каберголином побочных эффектов у данного пациента не наблюдалось. Следует отметить, что в литературе имеются сообщения о таких побочных явлениях каберголина, как сердечная клапанная недостаточность, но они касаются длительного периода приема препарата в дозах от 3 мг в неделю и выше. По данным ряда авторов, трикуспидальная, митральная и аортальная недостаточности при лечении каберголином возникают значительно чаще, чем в группе контроля [7]. Однако в работе Herring N. и соавт. значимой связи развития клапан-

ной недостаточности и клапанной регургитации с приемом каберголина не выявлено [11].

Данные инструментального обследования после 24 месяцев лечения каберголином:

Ультразвуковое исследование грудных желез: железистой ткани, патологических объемных образований не выявлено.

МРТ головного мозга: на серии сагиттальных, фронтальных и аксиальных томограмм получены изображения суб- и супратенториальных структур головного мозга. Срединные образования не смещены. Желудочковая система не расширена и не деформирована. Субарахноидальные пространства не расширены. Хиазмальная цистерна пролабирует в полость турецкого седла. Гипофиз уплощен, имеет размеры: толщина — 2 мм, поперечный — 16 мм, переднезадний — 15 мм. Структура его кистозно изменена, воронка расположена по средней линии. Краниовертебральный переход, стволовые структуры без особенностей. Заключение: МР — картина «пустого» турецкого седла. МРТ пациента представлена на рис. 2.

Особенностью представленного клинического случая является нарушение жирового обмена у пациента с пролактин-секретирующей макроаденомой гипофиза, проявившееся увеличением массы тела до 95 кг, окружности талии и лабораторно — гиперхолестеринемией, повышением уровня ХС ЛПНП, триглицеридов. На фоне медикаментозной терапии каберголином наблюдалось снижение массы тела на 20 кг за 24 месяца. Обращает на себя внимание то, что увеличение массы тела было отмечено пациентом раньше, чем снижение либидо и потенции, хотя сексуальные нарушения обычно являются самыми первыми признаками синдрома гиперпролактинемии у мужчин. Кроме того, за время терапии выявлена положительная динамика размеров аденомы гипофиза и формирование «пустого» турецкого седла. Также можно отметить исчезновение гинекомастии как при объективном, так и при ультразвуковом исследовании.

В настоящее время рассматривается целый ряд механизмов влияния гиперпролактинемии на жировой обмен. Так, было показано, что пролактин подавляет липолиз в культурах клеток адипоцитов как человека, так

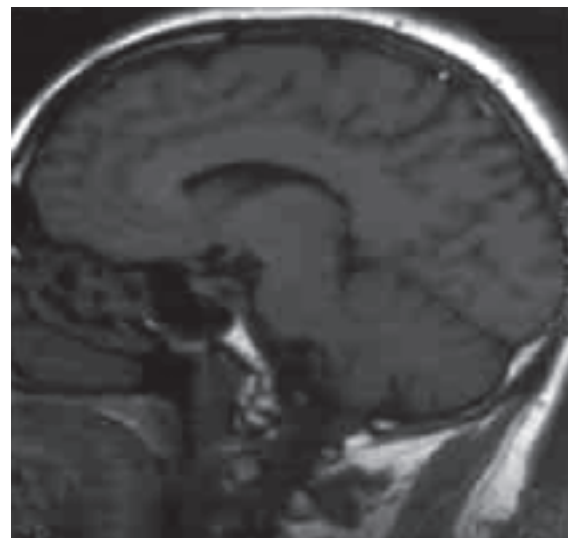


Рис. 2. МРТ головного мозга через 24 месяца лечения каберголином. Хиазмальная цистерна пролабирует в полость турецкого седла.

Гипофиз уплощен, размерами 2х16х15 мм

и крыс и, вероятнее всего, этот эффект опосредован снижением экспрессии гена гормон-чувствительной липазы (HSL) или перилипина [4]. Также можно говорить о прямом периферическом действии пролактина на жировую ткань. Экспрессия гена рецептора пролактина (PRLR) в адипоцитах мышей в присутствии овечьего пролактина, описанная в работах Burstyn P., McAveney K. и Ling C. и соавт. подтверждает эту гипотезу [5, 15, 16]. Baptista T. и соавт. при оценке веса у больных с симптоматической гиперпролактинемией выявили прямую зависимость между повышением уровня ПРЛ и ИМТ. При этом данная зависимость наблюдалась в среднем через год после развития гиперпролактинемии [3].

Исследование свойств и эффектов Прл на метаболизм представляется актуальной проблемой, требуется оценка показателей окружности талии и бедер, липидного спектра у пациентов с гиперпролактинемией. Препаратом выбора в лечении гиперпролактинемии любого генеза является каберголин, который не только нормализует уровень Прл и уменьшает объем аденомы гипофиза, но и способствует снижению массы тела у пациентов с гиперпролактинемическим гипогонадизмом.

Л и т е р а т у р а

- Дедов И.И., Мельниченко Г.А. Персистирующая галакторея-аменорея — М.: Медицина, 1985. — 253 с.
- Романцова Т.И. Особенности клинической симптоматики, диагностики и лечения синдрома гиперпролактинемии у женщин. Автореферат. Дис. докт. мед.наук. — М. 2001.
- Baptista T., Lacruz A., Meza T., Contreras Q., Delgado C., Mejias M.A., Hernandez L. Antipsychotic drugs and obesity: is prolactin involved? //Can J Psychiatry. — 2001. — Vol. 46. N 9. — P. 829–834.
- Brandebourg T., Hugo E. Adipocyte prolactin: regulation of release and putative functions. Diabetes, Obesity and Metabolism, 9, 2007, 464–476.
- Burstyn P.G., Horrobin D.F., Muir K. Effects of a high fat diet and of intravenous infusions of cholesterol on arterial pressure in rabbits. Br J Exp Pathol 1972 Jun;53(3): 258–64.
- Cincotta A. H., Meier A.H. Bromocriptine (Ergoset) reduces body weight and improves glucose tolerance in obese subjects Diabetes Care 1996, 19, 667–70.
- Colao A., Di Sarno A., Cappabianca P., Di Somma C., Pivonello R., Lombardi G. Withdrawal of long-term cabergoline therapy for tumoral and nontumoral hyperprolactinemia. N Engl J Med 2003; 349: 2023–33.
- Colao A., Gillam M.P., Molitch M.E., Lombardi G. Advances in the Treatment of Prolactinomas Endocrine Reviews 2006, 27 (5): 485–534.
- Gillam MP, Middel S, Freed DJ, Molitch ME 2002 The novel use of very high doses of cabergoline and a combination of testosterone and an aromatase inhibitor in the treatment of a giant prolactinoma. J Clin Endocrinol Metab 87:4447–4451.
- Greenman Y., Tordjman K., Stern N. Increased body weight associated with prolactin secreting pituitary adenomas: weight loss with normalization of prolactin levels Clin Endocrinol 1998, 48, 547–53.
- Herring N., Szmigielski C. Valvular heart disease and the use of cabergoline for the treatment of prolactinoma. Clinical Endocrinology (2009) 70, 104–108.
- Kamath V., Jones C.N., Yip J.C. Effects of a quick-release form of bromocriptine (Ergoset) on fasting and postprandial plasma glucose, insulin, lipid, and lipoprotein concentrations in obese nondiabetic hyperinsulinemic women Diabetes Care 1997, 20, 1697–701.
- Keshavan G. Bina, Anthony H. Cincotta. Dopaminergic Agonists Normalize Elevated Hypothalamic Neuropeptide Y and Corticotropin-Releasing Hormone, Body Weight Gain, and Hyperglycemia in ob/ob Mice. Neuroendocrinology 2000; 71: 68–78.
- Korner J. Treatment with Cabergoline Is Associated with Weight Loss in Patients with Hyperprolactinemia. Obesity Research (2003) 11, 311–312; doi: 10.1038/oby.2003.46.
- Ling C., Billig H. PRL receptor-mediated effects in female mouse adipocytes: PRL induces suppressors of cytokine signaling expression and suppresses insulin-induced leptin production in adipocytes in vitro. Endocrinology, 2001 Nov;142(11):4880–90.
- McAveney K.M., Gimble J.M., Yu-Lee L-Y Prolactin receptor expression during adipocyte differentiation of bone marrow stroma. Endocrinology 1996, 137:5723–5726.
- Pelkonen R, Nikkil EA, Grahne B. Serum lipids, postheparin plasma lipase activities and glucose tolerance in patients with prolactinoma. // Clin Endocrinol (Oxf). — 1982. — Vol. 16. N. 4. — P. 383–390.
- Piji H., Ohashi S., Matsuda M. Bromocriptine: a novel approach to the treatment of type 2 diabetes Diabetes Care 2000, 23, 1154–1161.
- Prior J.C., Cox T.A., Fairholm D., Kostashuk E., Nugent R. 1987 Testosterone-related exacerbation of a prolactin-producing macroadenoma: possible role for estrogen. J Clin Endocrinol Metab 64:391–394.
- Weaver JU, Noonan K, Kopelman PG, Coste M. Impaired prolactin secretion and body fat distribution in obesity. Clin Endocrinol (Oxf) 1990 May;32(5):641–6.
- Zamorano P.L. et al. 1997 Expression and localization of the leptin receptor in endocrine and neuroendocrine tissues of the rat. Neuroendocrinology 65:223–228.