

Ожирение и гинекомастия у пациента с центральным несахарным диабетом

Пигарова Е.А., Дзеранова Л.К., Рожинская Л.Я., Тишова Ю.А.,
Воронцов А.В., Григорьев А.Ю., Азизян В.Н.

ГУ Эндокринологический научный центр РАМН
(дир. – акад. РАН и РАМН И.И. Дедов)

Распространенность обменных нарушений, характерных для ожирения при центральном несахарном диабете выше, чем в целом в популяции, и составляет по данным ЭНЦ РАМН 60% против 25–35 % популяционных данных. Из этих пациентов у 41,5% наблюдается избыточная масса тела, у 37,5% — ожирение I–II степени, а у 21% — ожирение III степени. Это может объясняться тем, что развитие центрального несахарного диабета в 41% случаев тесно связано с наличием объемных образований гипоталамо-гипофизарной области, их оперативным удалением, черепно-мозговой травмой. Это предрасполагает к вторичным и третичным нарушениям секреции гормонов передней доли гипофиза, недостаток которых может способствовать повышению массы тела, нарушению углеводного и липидного обменов.

Причиной развития гинекомастии является абсолютный или относительный избыток эстрогенов. Гинекомастия считается физиологической в неонатальном периоде (разрешается через 3 недели после рождения), в период пубертата (встречается у 60% мальчиков до 14 лет и исчезает в течение 3 лет) и в возрасте старше 60 лет. В другие же периоды жизни истинная гинекомастия возникает очень редко, и ее развитие чаще всего связано с ожирением или какой-либо органической патологией (1).

Мы представляем клинический случай развития гинекомастии и ожирения в короткие сроки у 23-летнего пациента через 3 года после дебюта центрального несахарного диабета.

Пациент А., 23 лет обратился в ЭНЦ РАМН с жалобами на сухость во рту, жажду, снижение остроты зрения на оба глаза, снижение памяти, эпизоды понижения АД до 80/60 мм рт. ст., повышенную утомляемость, выраженную слабость, особенно в вечернее время, головные боли, увеличение массы тела и грудных желез (Рис. 1).

Анамнез жизни — без особенностей. Наследственность отягощена по ожирению, сахарному диабету, сердечно-сосудистым заболеваниям.



Рисунок 1. Гинекомастия и избыточное распределение подкожно-жировой клетчатки в области живота у пациента 23 лет, развившиеся 4 месяца назад.

Анамнез болезни: Развитие в детском и подростковом возрасте без особенностей (не отличалось от сверстников). В 20 лет выявлен несахарный диабет, по поводу которого назначен таблетированный десмопрессин в дозе 0,2 мг/сут с полной компенсацией состояния. При МРТ головного мозга объемных образований выявлено не было, отмечено снижение типичного сигнала от нейрогипофиза.

Через три года после дебюта несахарного диабета резко снизилась острота зрения. Вследствие повышенного аппетита повысилась масса тела на 20 кг за 4 месяца, увеличились грудные железы. Стала нарастать слабость, заторможенность. Проводилась коррекция терапии несахарного диабета: таблетированный десмопрессин был заменен на интраназальный спрей. На фоне этого жалобы на сухость во рту и жажду исчезли, но наблюдалась задержка жидкости, вплоть до 1,5 дней после применения одной дозы препарата.

По месту жительства при обследовании глазного дна выявлена нисходящая атрофия дисков зрительных нервов, безуспешное лечение которой проводилось ноотропными препаратами, антиоксидантами и препаратами, улучшающими мозговой кровоток, причем две последние группы препаратов применялись как внутрь, так и ретробульбарно. Для снятия отека зрительного нерва на фоне приема десмопрессина применялся фуросемид в дозе 40–80 мг/сут, что сопровождалось мышечными болями и судорогами. При рентгенографии черепа выявлены нормальная форма и размеры турецкого седла. В гормональном анализе крови: ТТГ — 6,0 мЕд/мл (0,35–4,5), св.Т4 — 4,9 пмоль/л (9–20), АКТГ —

Таблица 1

Данные гормонального анализа крови

Гормональный анализ крови				
время	гормон	содержание	норма	единицы измерения
8:00	кортизол	<1,0	5,0–25,0	мкг/дл
	пролактин	0,37	2,10–17,70	нг/мл
	ЛГ	0,01	1,24–7,8	мЕд/мл
	ФСГ	0,01	1,42–15,4	мЕд/мл
	тестостерон	6,1	1,75–7,81	нг/мл
	эстрадиол	174	40–161	пмоль/л
	св. Т4	0,67	0,8–2,1	пмоль/л
	ТТГ	2,3	0,350–4,500	мЕд/л
Онкомаркеры				
8:00	α -фетопротеин	2,36	0,6–6,65	нг/мл
	β -ХГЧ	135	0–2,5	мЕд/мл

11,847 пг/мл (7,9–66,1), кортизол — 0,66 мкг/дл (6,7–22,6), СТГ — 0,029 нг/мл (0,004–1,406), ПРЛ—2,32 (3,34–26,72). Структура и объем щитовидной железы при УЗИ оказались в пределах нормы.

Увеличение грудных желез было расценено, как следствие действия пролактина, и несмотря на его низкое исходное значение, назначен парлодел в дозе 1,25 мг 2 раза в день. Для снижения веса рекомендовалась низкокалорийная диета, эффективность которой оказалась низкой, и прибавка веса продолжалась. Состояние пациента расценено как проявление гипоталамического синдрома и больной был направлен на консультацию в отделение нейроэндокринологии ЭНЦ РАМН для коррекции гормональных нарушений.

При осмотре: Рост — 172 см, вес — 96 кг, ИМТ — 32,5 кг/м². АД — 95/65 мм рт. ст., пульс — 68 уд в 1 мин. Т тела — 36,5 оС. Тип телосложения нормостенический. Кожные покровы обычной окраски. Отмечаются бледные стрии в области живота, бедер, плеч, шириной до 3–4 мм. Подкожно-жировая клетчатка чрезмерно развита, распределена в целом равномерно, но более выражена в абдоминальной области. Зрачки равномерно расширены, реакция на свет симметрично снижена. Отмечено умеренно выраженное оволосение по мужскому типу. Вирилизация соответствует возрасту. Грудные железы увеличены в размерах. При их пальпации определяется подвижная, эластичная железистая ткань диаметром 2 см. Пальпация и перкуссия внутренних органов без особенностей. Периферических отеков не выявлено.

Данные лабораторных методов диагностики:

Клинический анализ крови — без патологии.

Общий анализ мочи — низкая относительная плотность менее 1005, низкая осмоляльность — 100 мОсм/кг (600–1200).

В биохимическом анализе крови обнаружены высокий уровень мочевой кислоты — 654 мкмоль/л (262–420), глюкоза — 4,58 ммоль/л (4,1–5,9), общий холестерин — 3,89 ммоль/л (3,2–5,6), мочевины — 4,14 ммоль/л (2,1–7,1), натрий — 141 ммоль/л (135–146), калий — 4,3 ммоль/л (3,5–5,1), кальций — 2,42 ммоль/л (2,1–2,5).

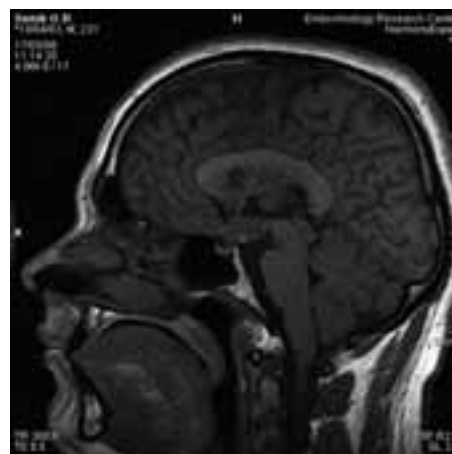


Рисунок 2. МРТ головного мозга без контрастного усиления.

В области дна третьего желудочка определяется объемное образование, изointенсивное ткани головного мозга. Гипофиз обычных размеров, однородной структуры, отмечается отсутствие типичного гиперинтенсивного сигнала от нейрогипофиза в режиме T1-взвешенных изображений.

Данные гормонального анализа крови, представленные в таблице 1, а также данные предыдущего гормонального исследования, свидетельствуют о наличии вторичного гипотиреоза, вторичной надпочечниковой недостаточности, снижения гонадотропных гормонов при нормальном уровне тестостерона, снижения пролактина на фоне приема парлодела.

Проведено МРТ исследование головного мозга, выявившее объемное образование супраселлярной области, сдавливающее хиазму зрительных нервов, объемный процесс в желудочковой системе. МРТ — признаки нарушения функций нейрогипофиза (Рис. 2, 3).

Скрининг на онкомаркеры герминативных опухолей, α -фетопротеин и β -ХГЧ, выявил выраженное повышение второго до 135 мЕд/мл (Таблица 1), что позволило отнести обнаруженное объемное образование головного мозга к этой группе опухолей центральной нервной системы (2).

Больной консультирован в НИИ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко с подтверждением диагноза герми-

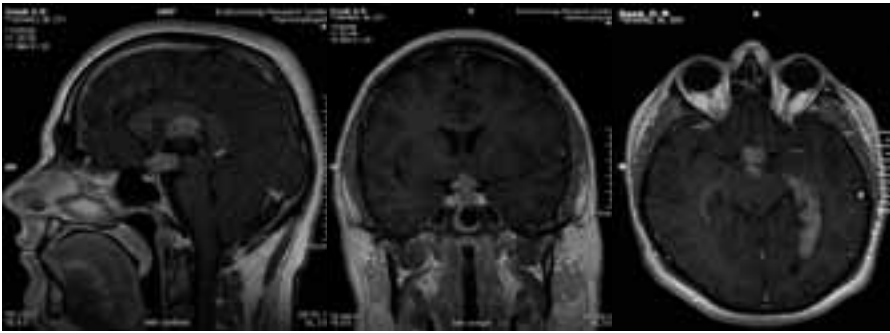


Рисунок 3. МРТ головного мозга с контрастным усилением.

В области дна третьего желудочка определяется объемное образование неправильной формы, неоднородной структуры, размерами 14 x 18 x 24 мм, интенсивно накапливающее контрастный препарат. Контраст-накапливающая дополнительная ткань определяется в передних, задних и нижних рогах левых боковых желудочков. Повышенное накопление контрастного вещества хориоидальными сплетениями рогов боковых желудочков справа.

номы. Рекомендовано проведение химиотерапии с дальнейшей лучевой терапией на область головного и спинного мозга.

Для коррекции вторичных гормональных нарушений отменен парлодел, назначены кортеф 15 мг/сут, L-тироксин 50 мкг/сут. Для компенсации несахарного диабета, с учетом лучшей переносимости и удобства в дозировании при невысокой потребности пациента в препарате, назначен вновь таблетированный десмопрессин в дозе 0,1 мг 2 раза в сутки.

На фоне проводимой терапии состояние больного несколько улучшилось: уменьшились общая слабость, сонливость, исчезли сухость во рту, жажда, снизился объем выделяемой мочи, повысилась ее осмоляльность (424 мОсм/кг), АД стабилизировалось на уровне 100/70 мм рт.ст.

В обсуждении данного случая, хотелось бы остановиться на механизмах развития гинекомастии у пациентов с β -ХГЧ — секретируемыми опухолями, а также причинах столь быстрой прибавки массы тела.

Механизм развития гинекомастии у нашего пациента представлен на рисунке 4. Повышенная продукция β -ХГЧ герминомой головного мозга с одной стороны подобно ЛГ стимулирует клетки Лейдига яичек, в результате чего повышается продукция тестостерона, андростендиона, эстрадиола (3). С другой стороны β -ХГЧ обладает свойством повышать активность фермента ароматазы в жировой ткани и стромальных клетках грудных желез (4). Результатом активации фермента в этих тканях является повышенная продукция эстрогенов (эстрадиола и эстрона), из андрогенов (тестостерона и андростендиона). Причем, чем больше яички будут секретировать андрогенов, тем больше под действием фермента будет образовываться из них эстрогенов, оказывающих как местные адипогенные и пропролиферативные эффекты на жировую ткань (5), так и системные эффекты по активации обратной отрицательной связи и подавлению секреции гонадотропин-рилизинг гормона (ГРГ), гонадотропинов (ЛГ и ФСГ) в гипоталамусе и гипофизе соответственно (6). В молочной железе избыток эстрогенов вызывает пролиферацию протоковых клеток, что клинически проявляется как истинная гинекомастия (7).

Пролактин относится к гормонам, обладающим перmissiveм действием на развитие ткани молочной железы как у мужчин, так и у женщин (7). Считается, что гиперпролактинемия сама по себе не приводит к развитию гинекомастии. Их сочетание объясняется наличием гипогонадотропного гипогонадизма как вследствие повышения пролактина, так и из-за сдавливания опухолью гонадотрофов, что также нарушает нормальное соотношение андрогенов и эстрогенов (6).

К возможным причинам развития ожирения у данного молодого человека могут относиться: поражение ядер гипоталамуса, ответственные за чувство голода и насыщения, вторичный гипотиреоз, СТГ-дефицит, относительный избыток эстрогенов.

Одним из действий тиреоидных гормонов является стимуляция основного обмена веществ посредством стимуляции липолиза и регулирования секреции лептина (8). Считается, что эти эффекты опосредуются через повышение экспрессии β 3-адренорецепторов под действием трийодтиронина (9). ТТГ обладает влиянием на дифференцировку адипоцитов (10). По данным британских авторов наличие гипотиреоза у ребенка ускоряет наступление и продлевает период «округления», тем самым способствует ожирению и негативно сказывается на конечном росте (11).

Дефицит соматотропного гормона проявляется в снижении мышечной массы, а, соответственно, и энергозатрат, и повышении абдоминальной жировой клетчатки, вследствие снижения активности липолиза в адипоцитах, что приводит к повышению массы тела, а его коррекция к снижению массы подкожно-жировой клетчатки и снижению секреции лептина (12). Некоторые авторы находят связь повышенного отложения жиров в области живота со снижением секреции гормона роста с возрастом, т.е. выделяют возрастную СТГ-недостаточность — соматопаузу. (13). Для подтверждения наличия недостаточности гормона роста проводят пробу с инсулиновой гипогликемией. Мы не проводили ее у нашего больного, ввиду его тяжелого общего состояния и отсутствия возможности коррекции данной недостаточности.

Эстрогены и андрогены оказывают противоположные эффекты на жировую ткань, в том числе изменяя экспрессию гена *ob*: эстрогены способствуют, а андрогены противодействуют адипогенезу в подкожно-жировой клетчатке (5). Соответственно дисбаланс половых стероидов в сторону преобладания эстрогенов будет predispose к ожирению.

В представленном случае ожирение имеет многофакторный характер, и можно предположить, что все виды гипофизарных недостаточностей у больного могли внести свой определенный вклад в этот процесс. Но все же, по нашему мнению, ключевую роль может играть разрушение структур гипоталамуса, проявившее себя исходно как несахарный диабет, в дальнейшем же — нарушение



ядро солитарного тракта (ЯСТ). Они являются местом синтеза и рецепции различных как орексигенных, так и анорексигенных периферических и центральных факторов, имеют афферентные и эфферентные связи между собой и ВМЯ, которому по-прежнему отдается роль центра насыщения (14). Паравентрикулярные ядра также содержат магноклеточные нейроны, являющиеся местом синтеза вазопрессина, аксоны которых заканчиваются в задней доле гипофиза. В непосредственной близости от них в медиальной области гипоталамуса располагается и ВМЯ, таким образом, объемный процесс этой области мог обусловить развитие несахарного диабета и нарушение чувства насыщения с последующей прибавкой массы тела.

1. Santen R. Endocrinology, 4th edition vol. 3: 2335-2341, 2001.
2. Thapar K, Kovacs K, Scheithauer B, Lloyd R V. Diagnosis and Management of Pituitary Tumors. Humana Press. 23: 387-447, 2001.
3. Saez JM, Sanchez P, Berthelot MC, Avallet O. Regulation of pig Leydig cell aromatase activity by gonadotropins and Sertoli cells. Biol Reprod. Nov;41(5):813-20, 1989
4. Ismail AA, Barth JH. Endocrinology of gynaecomastia. Ann Clin Biochem. Nov;38(Pt 6):596-607, 2001
5. Dieudonne MN, Pecquery R, Leneuve MC, and Giudicelli Y. Opposite effects of androgens and estrogens on adipogenesis in rat preadipocytes: evidence for sex- and site-related specificities and possible involvement of insulin-like growth factor 1 receptor and peroxisome proliferator-activated receptor gamma2. Endocrinology 141: 649-656, 2000.
6. Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS. Williams Textbook of Endocrinology, 10th edition. 18:709-769, 2003.
7. Braunstein GD. Aromatase and gynecomastia. Endocrine-Related Cancer. 6:315-324, 1999.
8. Mohamed-Ali V, Pinkney JH, and Coppack SW. Adipose tissue as an endocrine and paracrine organ. Int J Obes 22:1145-1158, 1998.
9. Fain JN, Coronel EC, Beauchamp MJ, Bahouth SW. Expression of leptin and b3-adrenergic receptors in rat adipose tissue in altered thyroid states. Biochem. J. 322, 145-150, 1997
10. Endo T, Ohta K, Haraguchi K, and Onaya T. Cloning and functional expression of a thyrotropin receptor cDNA from rat fat cells. J Biol Chem 270: 10833-10837, 1995.
11. Wong SC, Ng SM, Didi M. Children with congenital hypothyroidism are at risk of adult obesity due to early adiposity rebound. Clin Endocrinol (Oxf). Oct; 61(4):441-6, 2004.
12. Holly J, Sabin M, Perks C, Shield J. Adipogenesis and IGF-1. Metabolic syndrome and related disorders. Vol. 4 (1):43-50, 2006.
13. Lombardi G, Tauchmanova L, Di Somma C, Musella T, Rota F, Savanelli MC, Colao A. Somatopause: dimetabolic and bone effects. J Endocrinol Invest.;28(10 Suppl):36-42, 2005.
14. Sahu A. Minireview: A hypothalamic role in energy balance with special emphasis on leptin. Endocrinology 145(6):2613-2620, 2004.
15. Konturek PC et al. Neuro-hormonal control of food intake; basic mechanisms and clinical implications. J Physiol and Pharmacol. 56, Supp 6: 5-25, 2005.