

ПОРУШЕННЯ ЛІПІДНОГО СПЕКТРУ КРОВІ У ХВОРИХ НА АКРОМЕГАЛІЮ З УРАХУВАННЯМ ГЕНДЕРНИХ ОСОБЛИВОСТЕЙ І ГОРМОНАЛЬНОЇ АКТИВНОСТІ АДЕНОМИ ГІПОФІЗА

Микитюк М.Р.

ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського АМН України», відділення вікової ендокринології; Харківська медична академія післядипломної освіти МОЗ України

Вступ. Вплив соматотропного гормону гіпофіза (СТГ) на ліпідний обмін за умов хронічної гіперсоматотропіємії потребує подальшого вивчення, проте вже на сьогодні відомі його фізіологічні ефекти щодо ліпідного обміну [1], які пов'язані з гальмуванням процесів реетерифікації неетерифікованих жирних кислот [2]. Окрім того, СТГ здійснює непрямий вплив на ліпідний обмін шляхом підвищення синтезу (на рівні транскрипції і трансляції) білків компонентів аденілатциклази, що призводить до посилення активності гормончутливої ліпази в жировій тканині, яка власно підвищує швидкість гідролізу тригліцеридів (ТГ) до вільних жирних кислот і гліцерину [3]. На сьогодні характер порушень ліпідного контенту у хворих на акромегалію остаточно нез'ясований. Результати досліджень стосовно цієї проблеми іноді є полярними і виконувалися на невеликих когортах хворих ($n < 20$), що не дозволяє зробити узагальнюючі висновки. Так, за даними Takeda R. і співав. гіперліпідемія діагностується у 63 % хворих на акромегалію [4]. Частота гіперхолестеринемії у хворих на акромегалію не відрізняється від загальної популяції, в той час як гіпертригліцеридемія зустрічається в три рази частіше [5].

Кардіоваскулярна патологія є одною з ведучих причин інвалідизації і смертності хворих на акромегалію [6, 7]. В сучасній стратегії модифікації кардіоваскулярного ризику велика увага приділяється гіпер- і дисліпідемії, безпосередньо пов'язаних з виникненням і прогресуванням системного атероматозу [8]. Результати проспективного дослідження INTERHEART довели важливість моніторингу пулу ліпопротеїнів для прогнозування ризику маніфестації серцево-судинних подій [9].

Метою даного дослідження було вивчення особливостей порушень ліпідного спектру крові у хворих на акромегалію з урахуванням гендерних особливостей і гормональної активності аденоми.

Матеріали і методи. Обстежено 64 пацієнта на гормонально-активні аденоми гіпофіза (44 пацієнтів на соматотропіному (СТ), 20 – на соматомаммотропіному (СМТ)) з клінічною симптоматикою акромегалії. За статтю хворі розподілялися наступним чином: 42 жінок і 22 чоловіків (співвідношення 1,9:1). Вік обстежених коливався від 18 до 75 років, середній вік становив $(49,72 \pm 11,92)$ років. Акромегалію *de novo* було діагностовано у 9 пацієнтів.

Діагноз встановлювали згідно рекомендацій міжнародного консенсусу з урахуванням клінічної симптоматики захворювання, рівнів СТГ і інсуліноподібного ростового фактору-1 (ІРФ-1) в сироватці крові [10]. Групу порівняння, репрезентативну за віком, склали 72 здорові особи (34 особи чоловічої статі, 38 – жіночої).

Кров для біохімічного і гормонального дослідження отримували з ліктьової вени натщесерце не менше чим після 8-годинного голодування. Дослідження рівнів загального холестерину (ЗХС), ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ) і ТГ проводили ферментативним методом за допомогою наборів «ДІАЛПОН ДС» (Росія). Рівні ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ), ліпопротеїнів дуже низької щільності (ЛПДНЩ) та коефіцієнт атерогенності (КА) обчислювали розрахунковим методом за загальноприйнятими формулами [11].

Визначення рівню пролактину (ПРЛ) в сироватці крові здійснювали на автоматичному аналізаторі Stat Fax 2100 реактивами ЗАТ «Алкор Біо» (Росія), СТГ і ІРФ-1 – в Міжнародній сертифікованій лабораторії «Сінево» на автоматичному аналізаторі Cobas 6000 («Roche Diagnostics», Hitachi).

Статистичний аналіз даних здійснювали за допомогою пакету прикладних програм «Statgraphics Plus for Windows 3.0» (Manugistic Inc. USA) [12]. Формування бази даних та побудову графіків проведено у програмі Excel. Однорідність груп визначали за середніми величинами та за дисперсіями. Достовірність цих показників оцінювали за допомогою таблиць їх порогових значень [13]. Для порівняння декількох груп використовували однофакторний дисперсійний аналіз [12]. Результати представлені у вигляді $M \pm SD$, де M – середнє, SD – стандартне відхилення. Перевірку статистичних гіпотез проводили на рівні значущості 0,05.

Результати і їх обговорення. За результатами гормонального дослідження згідно вимог Міжнародного консенсусу [10] у хворих на акромегалію незалежно від гормональної активності аденоми було діагностовано активну форму захворювання (табл. 1).

За результатами наших досліджень різного характеру порушення ліпідного спектру крові було діагностовано у 63,3 % хворих на активну акромегалію. Фенотипування гіперліпопротеїнемії згідно класифікації Всесвітньої організації охорони здоров'я [14] дозволило виділити наступні типи: Іа типу – у 30 % обстежених, ІІ – 25 % і ІV – 8,3 %. Таким чином, у 55 % пацієнтів були виявлені гіперліпопротеїнемії з високим ступенем атерогенності. Гіпер- і дисліпопротеїнемії відіграють важливу роль в патогенезі захворювань, асоційованих з атеросклерозом [15]. Так, зв'язок зниження рівнів ЛПНЩ і ЗХ з попередженням нових випадків атеросклерозу було показано в багатьох дослідженнях з ефективності терапії статинами з метою первинної і вторинної профілактики ішемічної хвороби серця (4S, LIPID, HPS, CARE, WOSCOP) і інсультів (SPARCL), визначено оптимальні рівні ЗХ,

ЛПНЦ, ТГ, ЛПВЩ, як основних факторів ризику нефатальних і фатальних кардіоваскулярних подій і обґрунтовано використання різних цільових рівнів ліпідної триади (ЛПНЦ, ТГ, ЛПВЩ) для осіб категорії високого ризику [16].

На наступному етапі дослідження нами було проведено аналіз показників ліпідного спектру крові у обстежених з урахуванням гормональної активності аденоми і статі (див. табл. 2, 3).

Таблиця 1. Результати гормонального обстеження в підгрупах хворих на акромегалію і здорових осіб

Показник	Статистичний показник	Здорові особи (n=34)	Хворі на СТ (n=44)	Хворі на СМТ (n=20)
1	2	3	4	5
СТГ, нг/мл	M±SE Me L.q.-Up.q.	0,89±3,9	21,05±18,57 ²⁾ 17,0 7,0-29,2	26,27±20,31 ²⁾ 20,5 10,1-50,0
ПРЛ, ммО/мл	M±SE Me L.q.-Up.q.	256,3±147,4	238,5±132,4 221,43 0,01-585,7	1041,3±1286,2 ¹⁾ 739,29 50,0-5428,57
ІРФ-1, нг/мл	M±SE Me L.q.-Up.q.	–	510,34±247,4 467,0 101,0-921,0	513,0±232,7 470,5 43,7-967,4

1) - p = 0.0002 в порівнянні зі здоровими і групою хворих на СТ; 2) - p = 0.0001 в порівнянні зі здоровими

Таблиця 2. Показники ліпідного спектру крові в підгрупах хворих на акромегалію чоловічої статі і здорових осіб

Показник ліпидограми	Статистичний показник	Здорові чоловіки (n=34)	Хворі чоловічої статі		p
			на СТ (n=15)	на СМТ (n=7)	
ЗХ, ммоль/л	M±SD	4,21±0,66	4,98±0,81	4,94±0,31	p = 0,0007
	Me	4,26	5,09	4,85	
	L.q.-Up.q.	3,75-4,75	4,52-5,40	4,72-5,07	
ТГ, ммоль/л	M±SD	0,99±0,46	1,39±0,45	1,46±0,27	p = 0,01
	Me	0,85	1,24	1,50	
	L.q.-Up.q.	0,63-1,35	1,08-1,69	1,13-1,75	
ЛПВЩ, ммоль/л	M±SD	1,36±0,37	1,24±0,26	1,15±0,31	
	Me	1,33	1,25	1,18	
	L.q.-Up.q.	1,08-1,64	1,04-1,42	0,95-1,4	
ЛПНЦ, ммоль/л	M±SD	2,41±0,49	3,11±0,60	3,15±0,41	p = 0,0001
	Me	2,51	3,09	3,1	
	L.q.-Up.q.	2,10-2,76	2,89-3,44	2,73-3,58	
ЛПДНЦ, ммоль/л	M±SD	0,43±0,19	0,62±0,20	0,68±1,11	p = 0,0015
	Me	0,37	0,56	0,68	
	L.q.-Up.q.	0,29-0,58	0,49-0,76	0,66-0,79	
КА	M±SD	2,21±0,62	3,15±1,13	3,61±1,46	p = 0,0002
	Me	2,23	2,97	3,07	
	L.q.-Up.q.	1,82-2,51	2,39-3,47	2,63-4,09	

Таблиця 3. Показники ліпідного спектру крові в підгрупах хворих на акромегалію жіночої статі і здорових осіб

Показник ліпидограми	Статистичний показник	Здорові жінки (n=38)	Хворі жіночої статі		p
			СТ (n=29)	СМТ (n=13)	
ЗХ, ммоль/л	M±SD	4,48±0,45	5,77±1,6	5,34±1,27	p = 0,0001
	Me	4,50	5,32	5,31	
	L.q.-Up.q.	4,11-4,77	4,88-6,20	4,46-5,65	
ТГ, ммоль/л	M±SD	1,44±0,09	1,68±0,82	1,58±0,66	p = 0,0001
	Me	1,39	1,49	1,31	
	L.q.-Up.q.	1,13-1,72	1,12-2,18	1,10-2,23	
ЛПВЩ, ммоль/л	M±SD	1,58±0,26	1,39±0,35	1,32±0,22	p = 0,009
	Me	1,60	1,39	1,29	
	L.q.-Up.q.	1,44-1,71	1,18-1,49	1,19-1,54	
ЛПНЦ, ммоль/л	M±SD	2,46±0,43	3,60±1,49	3,28±1,19	p = 0,0002
	Me	2,41	3,03	2,83	
	L.q.-Up.q.	2,26-2,75	2,56-4,13	2,50-3,60	
ЛПДНЦ, ммоль/л	M±SD	0,44±0,21	0,73±0,35	0,69±0,28	p = 0,0002
	Me	0,39	0,67	0,59	
	L.q.-Up.q.	0,28-0,61	0,50-0,98	0,49-0,99	
КА	M±SD	1,89±0,46	3,33±1,58	3,07±1,11	p = 0,00001
	Me	1,92	2,97	2,53	
	L.q.-Up.q.	1,56-2,17	1,97-3,79	2,45-3,61	

Як видно з таблиці 2 в підгрупах хворих на акромегалію як жіночої так і чоловічої статі були виявлені значущі відхилення ліпідного контенту в бік збільшення рівня атерогених фракцій ліпопротеїнів у порівнянні із здоровими, які не залежали від гормональної активності аденоми. Одним з механізмів розвитку дисліпідемії у хворих на акромегалію на тлі хронічної гіперсоматотропінемії можна розглядати пригнічення активності ліпопротеїнової ліпази, яка контролює конверсію і синтез ЛПДНЦ, а також створює умови для накопичення ремнантів ЛПДНЦ і ліпопротеїдів проміжної

щільності [17]. Слід зазначити, що у хворих жіночої статі в обох досліджуваних підгрупах спостерігалось зниження рівня ЛПВЩ (p=0,009), що було підставою до включення їх до групи високого кардіоваскулярного ризику. Адаже на сьогодні доведено, що знижений рівень ЛПВЩ є незалежним фактором ризику розвитку ішемічної хвороби серця [18]. Подальший більш детальний аналіз ліпідного контенту у хворих обох статей в межах підгруп не виявив відмінностей між досліджуваними показниками.

Таким чином, аналіз показників ліпідного спек-

тру крові може використовуватися в якості альтернативної або додаткової стратегії в рамках програми стратифікації пацієнтів на активну акромегалію до групи високого кардіоваскулярного ризику.

Висновки:

1. У хворих на сомато- і соматомаммотропіноми з клінічними проявами активної акромегалії ліпідний спектр крові характеризується

підвищенням атерогенних фракцій ліпопротеїнів.

2. Характер дисліпідемії у хворих на активну акромегалію, як жіночої так і чоловічої статі, незалежить від гормональної активності аденоми.

3. Показники ліпідного спектру крові можуть використовуватися для стратифікації хворих на активну акромегалію до групи високого кардіоваскулярного ризику.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Джанашия П.Х., Назаренко В.А., Николенько С.А. Дисліпидемии: клиника, диагностика, лечение. [Текст] М.: РГМУ, 2000. – 15 с.
2. Курляндская Р.М., Романцова Т.И. Роль гормона роста в регуляции жирового и углеводного обмена [Текст] // Лечащий врач. – 2002. – № 5. – С.36-38.
3. Вербовая Н.И., Булгакова С.В. Ожирение и соматотропный гормон: причинно-следственные отношения: Обзор [Текст] // Пробл. эндокринологии. – 2001. – Т. 47, № 3. – С.44-47.
4. The incidence and pathogenesis of hyperlipidaemia in 16 consecutive acromegalic patients [Text] / Takeda R., Tatami R., Ueda K. et al. / Acta Endocrinol. (Copenh). – 1982. – Vol. 100. – P. 358-362.
5. Nikkila E.A., Pelkonen R. Serum lipids in acromegaly [Text] / Metabol. – 1975. – № 24. – С. 829-838.
6. Mestron, A. Epidemiology, clinical characteristics, outcome, morbidity and mortality in acromegaly based on the Spanish Acromegaly Registry (Registro Espanol de Acromegalia, REA) [Text] / A. Mestron, S. Webb, R. Astorga [et al.] / Europ. J. Endocrinol. – 2004. – Vol. 151, № 4. – P. 439-446.
7. Kauppinen-Makelin, R. Nationwide Survey of Mortality in Acromegaly [Text] / R. Kauppinen-Makelin, T. Sané, A. Reunanen // J.Clin Endocrinol. Metabol. – 2005. – Vol. 90, № 7. – P. 4081-4086.
8. Olofsson S.O., Asp L., Born J. The assembly and secretion of apolipoprotein B-containing lipoproteins [Text] // Curr. Opin. Lipidol. – 1999. – Vol. 10, № 4. – P. 341-346.
9. Yusuf S., Hawken S., Ounpuu S. et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study [Text] // Lancet. – 2004. – Vol. 364, № 9438. – P. 937-952.
10. Criteria for Cure of Acromegaly: A Consensus Statement [Text] / A. Giustina, A. Barkan, F.F. Casanueva, F. Cavagnini // J. Clin. Endocrinol. Metabol. – 2000. – Vol. 85, № 2. – P. 526-529.
11. Климов А. Н. Обмен липидов и липопротеидов и их нарушения [Текст] / А. Н. Климов, Ю. Г. Никульчева. – СПб.: [б.и.], 1999. – 505 с.
12. Лакин, Г. Ф. Биометрия [Текст]: учеб. пособие для биол. спец. вузов / Г.Ф. Лакин. – 4-е изд., перераб. и доп. – М.: Высшая школа, 1990. – 352 с.
13. Плохинский, Н. А. Биометрия [Текст] / Н. А. Плохинский. – М.: МГУ, 1970. – 368 с.
14. Classification of hyperlipidemias and hyperlipoproteinemias [Text] / J. Beaumont, L. Carlson, G. Cooper R. [et al.] // Bull. WHO. – 1970. – Vol. 43. – P. 891.
15. Effects of normalization of GH hypersecretion on lipoprotein(a) and other lipoprotein serum levels in acromegaly [Text] / G.F. Castro Maldonado, H.F. Escobar-Morreale, H.Ortega et al. // Clin. Endocrinol. (Oxf.). – 2000. – Vol. 53, № 3. – P. 313-319.
16. AHA/ACC Guidelines for Secondary Prevention for Patients with Coronary and Other Atherosclerotic Vascular Disease: 2006 Update: Endorsed by the National Heart, Lung and Blood Institute / Sidney C.S., Jerilyn A., Steven N.B. et al. / Circulation. – 2006. – Vol. 113. – P. 2363-2372.
17. Effects of normalization of GH hypersecretion on lipoprotein(a) and other lipoprotein serum levels in acromegaly [Text] / G.F. Castro Maldonado, H.F. Escobar-Morreale, H.Ortega et al. // Clin. Endocrinol. (Oxf.). – 2000. – Vol. 53, № 3. – P. 313-319.
18. High-density lipoprotein as a therapeutic target: a systematic review [Text] / Singh I.M. et al. / JAMA. – 2007. – № 298. – P. 786-798.

Микитюк М.Р. Порушення ліпідного спектру крові у хворих на активну акромегалію з урахуванням гендерних особливостей і гормональної активності аденоми гіпофіза // Український медичний альманах. – 2011. – Том 14, № 4. – С. 119-121.

Обговорюються особливості порушень ліпідного обміну у хворих на активну акромегалію з урахуванням гормональної активності аденоми. Дослідження проведено на 64 пацієнтах на гормонально-активні аденоми гіпофіза (44 пацієнтів на соматотропіному, 20 – на соматомаммотропіному) з клінічною симптоматикою активної акромегалії. Показано, що ліпідний спектр крові хворих на активну акромегалію характеризується підвищенням атерогенних фракцій ліпопротеїдів. Характер дисліпідемії незалежить від статі і гормональної активності аденоми гіпофіза. Аналіз ліпідного спектру крові може використовуватися в якості альтернативної або додаткової стратегії в рамках програми стратифікації пацієнтів на активну акромегалію до групи високого кардіоваскулярного ризику.

Ключові слова: акромегалія, соматотропінома, соматомаммотропінома, ліпідний спектр крові, соматотропний гормон гіпофіза.

Микитюк М.Р. Нарушения липидного спектра крови у больных активной акромегалией с учетом гендерных особенностей и гормональной активности аденомы гипофиза // Украинский медицинский альманах. – 2011. – Том 14, № 4. – С. 119-121.

Обсуждаются особенности нарушений липидного обмена у больных активной акромегалией с учетом гормональной активности аденомы и пола. Исследование проведено на 64 больных с гормонально-активными аденомами гипофиза (44 пациента с соматотропиномой, 20 – с соматомаммотропиномой) с клинической симптоматикой активной акромегалии. Показано, что липидный спектр крови характеризуется повышением уровня атерогенных фракций липопротеинов. Характер дислипидемии не зависит от пола пациента и гормональной активности аденомы. Анализ липидного спектра крови может использоваться в качестве альтернативной или дополнительной стратегии в рамках программы стратификации пациентов с активной акромегалией к группе высокого кардиоваскулярного риска.

Ключевые слова: акромегалия, соматотропинома, соматомаммотропинома, липидный спектр крови, соматотропный гормон гипофиза.

Mikityuk M.R. Lipid blood spectrum in patients with active acromegaly gender singularities and hormonal activity of pituitary adenoma // Украинский медицинский альманах. – 2011. – Том 14, № 4. – С. 119-121.

The features of the lipid metabolism in patients with active acromegaly based hormonal adenomas geomagnetic activity and gender. The study was conducted on 64 patients with hormone-active adenomas hypo-fiza (44 patients with somatotropinoma, 20 - with somatomammotropinomy) with clinical symptoms of active acromegaly. It is shown that the blood lipid profile characterized by increased levels of atherogenic lipo-protein fractions. The nature of dyslipidemia independent of sex and hormonal activity of the patient's adenoma. Analysis of the lipid spectrum of blood can be used as an alternative or complementary strategies in the program mmy stratification of patients with active acromegaly at high cardiovascular risk.

Key words: acromegaly, somatotropinoma, somatomammotropinoma, blood lipid spectrum, somatotropic pituitary hormone.

Надійшла 12.06.2011 р.
Рецензент: проф. Н.К.Казимірко