

## МЕТАБОЛІЧНІ І ГІПОТАЛАМО-ГІПОФІЗАРНІ ПОРУШЕННЯ У ЧОЛОВІКІВ ЗІ СПАДКОВИМИ СИНДРОМАМИ З ОЖИРІННЯМ

МЕТАБОЛІЧНІ І ГІПОТАЛАМО-ГІПОФІЗАРНІ ПОРУШЕННЯ У ЧОЛОВІКІВ ЗІ СПАДКОВИМИ СИНДРОМАМИ З ОЖИРІННЯМ – Визначено метаболічні та гормональні порушення при спадкових синдромах з ожирінням (ССО), що найчастіше діагностуються ендокринологом: синдромах Прадера-Віллі, Лоуренса-Муна, Барде-Бідля та Коена. Обстежено 36 пацієнтів чоловічої статі віком від 17 до 24 років, у 11 з яких діагностовано делеції 15 хромосоми (del. 15q1,1-1,3) з клінічними проявами синдрому Прадера-Віллі, у 2-х з проявами синдрому Лоуренса-Муна – делеції 11 хромосоми (del. 11,q13) та у 5-ти хворих на синдром Барде-Бідля виявлені зміни в 11 хромосомі та 15 хромосомі (del. 11,q13; del. 15q21). Інсуліно- і лептинорезистентність та гіпогонадотропний гіпогонадизм виявлені у всіх хворих. Однак прояви метаболічного синдрому в повному обсязі у них не спостерігались, так як не у всіх хворих виявлена дисліпідемія та порушення толерантності до вуглеводів або цукровий діабет типу 2. Виявлена інсуліно- і лептинорезистентність при ССО на тлі дефіциту соматотропіну та гонадотропінів. Аналізуючи показники гормональних і метаболічних порушень, пропонуються патогенетично нові підходи до лікування хворих на ССО на тлі психо-соціально корекції.

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ И ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНЫЕ НАРУШЕНИЯ У МУЖЧИН ПРИ НАСЛЕДСТВЕННЫХ СИНДРОМАХ С ОЖИРЕНИЕМ – Определены метаболіческие и гормональные нарушения при наследственных синдромах с ожирением (НСО), которые наиболее часто встречаются в практике эндокринолога: синдромах Прадера-Вилли, Лоуренса-Муна, Барде-Бидля и Коэна. Обследовано 36 пациентов, у 11 из которых диагностированы мутации 15 хромосомы (del. 15q1,1-1,3) с клиническими проявлениями синдрома Прадера-Вилли, у 2-х – с проявлениями синдрома Лоуренса-Муна – делеции 11 хромосомы (del. 11,q13) и у 5-ти больных синдромом Барде-Бидля выявлены изменения в 11 хромосоме и в 15 хромосоме (del. 11, q13; del. 15q21). Инсулино-, лептинорезистентность и гипогонадотропный гипогонадизм определяют у всех больных. Однако проявления метаболіческого синдрома в полном объеме не отмечалось: не у всех больных выявлена дислипидемия и нарушения толерантности к углеводам или сахарный диабет типа 2, но почти у всех больных наблюдалась плоская гликемическая кривая. При НСО диагностирована инсулино- и лептинорезистентность на фоне дефицита соматотропина и гонадотропинов. Основываясь на данных о гормональных и метаболіческих нарушениях предлагаются патогенетически новые подходы к лечению больных НСО на фоне психо-социальной коррекции.

METABOLIC AND HYPOTHALAMIC AND HYPOPHYSIAL DYSFUNCTION OF HEREDITARY SYNDROMES IN MEN WITH OBESITY – There were determined the most prevalent metabolic and hormonal disorders in case of hereditary syndromes with obesity (HSO) i.e. Prader-Will syndrome, Lawrence-Moon syndrome, Bardet-Biedl syndrome and Cohen syndrome. There were examined 36 patients, among them 11 patients had chromosome 15 abnormalities (del.15g 1,1-1,3) with clinical presentations of Prader-Willi syndrome, 2 patients had chromosome 11 abnormalities (del.11.13) with Lawrence-Moon syndrome and in 5 cases with Bardet-Biedl syndrome there were diagnosed abnormalities in 11 and 15 chromosomes (de.11, g 13; del. 15 g 21). The insulin and leptin resistance and hypogonadotropic hypogonadism were detected in all the patients with no gender differences. However, the manifestations of metabolic syndrome were not totally observed: dyslipidemia and abnormal tolerance to carbohydrates or type 2 of diabetes mellitus

were detected not in all the patients, but a flattened glycemic curve was marked in nearly all the patients. There was detected insulin and leptin resistance in case of HSO against the background of somatotropin and gonadotropins deficiency.

Having analysed hormonal and metabolic disorders we propose patho-genetically new principles of treating patients with HSO against the background of psychosocial correction.

**Ключові слова:** ожиріння, метаболічний синдром, інсулінорезистентність, гіпоталамічний синдром, гіпогонадизм, принципи лікування, синдром Прадера-Віллі, синдром Лоуренса-Муна, синдром Барде-Бідля, синдром Коена.

**Ключові слова:** ожирение, метаболіческий синдром, инсулинорезистентность, гипоталамический синдром, гипогонадизм, принципы лечения, синдром Прадера-Вилли, синдром Лоуренса-Муна, синдром Барде-Бидля, синдром Коэна.

**Key words:** obesity, metabolic syndrome, insulin resistance, hypothalamic syndrome, hypogonadism, treatment, Prader-Willi syndrome, Lawrence-Moon syndrome, Bardet-Biedl syndrome, Cohen syndrome.

**ВСТУП** Однією з найважливіших і актуальних проблем сучасно системи охорони здоров'я та суспільства є значне поширення ожиріння, особливо серед дітей, підлітків та молодих осіб чоловічої статі, а також порушення у них репродуктивно функції. Пізня діагностика патології або нез'ясовані етіопатогенетичні механізми розвитку захворювання часто призводять до несвоєчасного або неадекватного лікування. Як наслідок, прогресують тяжкі ускладнення захворювання, такі, як атеросклероз, артеріальна гіпертензія, цукровий діабет (ЦД), гіпогонадизм, безпліддя [1, 7, 13, 14], що призводять до інвалідації пацієнтів та додаткових соціальних і сімейних проблем.

Останніми роками увагу науковців і лікарів привертає увагу симптомокомплекс метаболічного синдрому (МС), одним із складових якого є ожиріння, так як має тісний зв'язок зі способом життя, широко розповсюдженя та високу смертність від сво х наслідків [7, 14]. І, навіть при неповній маніфестації всіх проявів, МС призводить до акселерації атеросклеротично-судинних захворювань, а інсулінорезистентність (ІР), як патофізіологічна основа МС, відіграє провідну роль в патогенезі трьох найбільш поширених неінфекційних захворювань: ЦД типу 2, ішемічно хвороби серця та артеріально гіпертензі (АГ) [13, 14]. Серед числа основних причин ІР можливі рецепторні і/або пострецепторні дефекти ді інсуліну, але не виключені й генетичні аномалії рецепторів інсуліну або зміни генів 15 хромосоми, які контролюють рецепторну нечутливість до інсуліну, розвиток ожиріння і гіпоталамічних порушень [4, 7, 8]. Тобто, якщо зразу два гени **UBE3A** материнсько 15 хромосоми замість одного включаються в роботу, але не працює ні один ген **SNRPN** батьківсько 15 хромосоми, то розвивається ожиріння, порушення функціонування гіпоталамо-гіпофізарно системи, і, як наслідок, наприклад, – синдром Прадера-Віллі [6, 11].

Поєднання ожиріння і ЦД не викликає здивування ендокринологів, особливо коли це стосується ЦД типу 2 у дорослих. Але спостерігаються і такі спадкові синдроми, основним проявом яких є поєднання ожиріння, гіпоталамо-гіпофізарних порушень та розвиток, з часом, ЦД типу 2. До таких спадкових синдромів з ожирінням (ССО), які більш поширені в популяції та діагностуються лікарями-ендокринологами і генетиками, відносяться синдроми: Прадера-Віллі (СПВ, Prader-Willi syndrome), Лоуренса-Муна (СЛМ, Lawrence-Moon syndrome), Барде-Бідля (СББ, Bardet-Biedl syndrome), Коена (СК, Cohen syndrome), Альстрома (Alstrom syndrome), Берьєсона-Форсмана-Лемана (Borjeson-Forssman-Lehmann syndrome), карликовість Ларона (Pituitary dwarfism Laron type) [5]. Однак досі не з'ясовані метаболічні та гормональні порушення, що викликають специфічні клінічні прояви, зокрема зміни секреції інсуліну, лептину, ліпідів, гіпофізарних, тироцидних та статевих гормонів. Окремими дослідниками і лікарями у таких хворих виявлено дефіцит деяких гіпофізарних гормонів, порушення толерантності до вуглеводів або, навіть, стійка гіперглікемія і ЦД типу 2 [5, 8, 9, 10, 12]. Ожиріння ж при ССО, як правило, пов'язують з генними чи хромосомними аномаліями, а не як прояв МС [6, 10, 11, 14]. Тому нашою метою стало з'ясування метаболічних та гормональних порушень у

хворих на ССО з подальшою розробкою принципів лікування та медико-соціальної реабілітації таких хворих.

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ** У даному дослідженні обстежено 36 пацієнтів чоловічої статі віком від 17 до 24 років (середній вік яких складав  $(20,4 \pm 3,7)$  років, з клінічно та генетично підтвердженими діагнозами ССО: Прадера-Віллі, Лоуренса-Муна, Барде-Бідля, Коена. Діагноз встановлювали за клінічними проявами основних і додаткових симптомів, представлених у атласах клінічної генетики [5], та додатковому цитогенетичному дослідженні (каріотипування та ДНК-методами дослідження хромосом). Загальну характеристику обстежених хворих наведено у таблиці 1.

У дослідження включали пацієнтів, які попередньо не лікувалися. Протягом дослідження усім хворим обчислювали індекс маси тіла, перевіряли рівень глікемії натще та протягом доби, визначали глікований гемоглобін, рівень С-пептиду, лептину, соматотропного гормону (СТГ)–базальний та стимульований, інсуліноподібного фактора росту-1 (ІФР-1), тиротропіну (ТТГ) і тироцидних гормонів, гонадотропінів (ЛГ, ФСГ) та тестостерону. Дані обстеження наведено у таблиці 2. Цитогенетичні обстеження проводили у медико-генетичних лабораторіях України, Росії та Німеччини.

Таблиця 1. Загальна характеристика когорти хворих на ССО

Показники	Синдром Прадера-Віллі	Синдром Лоуренса-Муна	Синдром Барде-Бідля	Синдром Коена
Кількість хворих, n	17	7	8	4
Середній вік, роки ( $\sigma$ )	19,3 (4,8)	21,4 (2,2)	20,5 (3,4)	20,3 (2,8)
Абдомінальний тип ожиріння, n (%)	17 (100)*	7 (100)*	8 (100)*	4 (100)*
АГ, n (%)	11 (73,82)*	3 (46,09)*	3 (37,5)*	–
Індекс маси тіла, кг/м <sup>2</sup> ( $\sigma$ )	47,92 (6,15)	38,14 (3,72)	39,14 (4,62)	36,44 (4,36)
Глюкоза крові натще, ммоль/л ( $\sigma$ )	4,9 (0,46)	5,1 (0,38)	4,6 (0,57)	4,9 (0,53)
HbA1c, % ( $\sigma$ )	5,65 (0,55)	5,24 (0,13)	5,12 (0,44)	5,18 (0,63)
Мутації хромосом, n (%), (локуси)	11 (64,71)*, (del. 15q1,1-1,3)	2 (28,57)*, (del. 11,q13)	5 (62,50)*, (del. 11,q13; del.15q21)	**

Примітки: \* – % хворих даної групи; \*\* – цитогенетичне обстеження не проводилось.

Таблиця 2. Гормональне обстеження хворих на ССО

Показники	Синдром Прадера-Віллі	Синдром Лоуренса-Муна	Синдром Барде-Бідля	Синдром Коена	Норма
С-пептид, пМоль/л	1543,92 * [994,91–2864,36]	1102,44 * [1024,66–1884,42]	1102,44 * [999,98–1784,75]	1058,23 * [964,88–1384,45]	206 – 934
Лептин, нг/мл	41,23 * [29,75–56,88]	38,72 * [32,45–50,18]	39,68 * [31,24–50,33]	37,42 * [28,65–47,75]	18 – 25
СТГ, нг/мл, базовий [стимульований]	1,81 $\pm$ 0,48 [4,18 $\pm$ 1,46]*	0,83 $\pm$ 0,16 * [2,13 $\pm$ 0,06]*	0,83 $\pm$ 0,11* [2,13 $\pm$ 0,06]*	1,26 $\pm$ 0,88 [8,10 $\pm$ 1,36]	2,14 $\pm$ 0,44 [12,34 $\pm$ 1,86]
ІФР-1, нг/мл	315,31 [229,75–544,88]	268,24 [198,75–476,84]	276,34 [208,45–468,55]	268,24 [249,64–498,89]	219 – 644
ТТГ, мМО/л	3,44 $\pm$ 0,28	2,14 $\pm$ 0,33	2,46 $\pm$ 0,45	2,06 $\pm$ 0,64	0,17 – 4,05
T <sub>4</sub> (вільний), пмоль/л	14,26 $\pm$ 2,56	13,88 $\pm$ 2,66	14,92 $\pm$ 1,84	15,45 $\pm$ 1,36	11,5 – 23,0
ЛГ, мкОд/мл	2,47 $\pm$ 1,04*	2,82 $\pm$ 1,04*	2,68 $\pm$ 1,04*	2,12 $\pm$ 1,55	10,84 $\pm$ 3,45
ФСГ, мкОд/мл	2,66 $\pm$ 1,45*	2,83 $\pm$ 1,85*	2,12 $\pm$ 1,08*	1,96 $\pm$ 1,78	12,36 $\pm$ 3,66
Тестостерон, нмоль/л	2,86 $\pm$ 1,55*	2,74 $\pm$ 2,04*	2,36 $\pm$ 1,72*	1,66 $\pm$ 3,84	19,85 $\pm$ 3,45

Примітка. \* – вірогідність різниці досліджуваних показників ( $p < 0,05$ ).

Під час аналізу даних дотримувалися вимог доказової медицини та біостатистики, застосовуючи підходи сучасно неінфекційно епідеміології [2]. Статис-

тичний аналіз здійснювали методами варіаційної статистики за допомогою програми Origin 7.5. Для статистичної обробки даних використовували критерій

Стьюдента (t) з визначенням мінімального (досягнутого) рівня значущості (p) та критерію Вілкоксона-Манна-Ушині для малих вибірок. Різницю між показниками вважали статистично значущою при  $p < 0,05$ , що свідчило про 95 % вірогідність.

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА Х ОБГОВОРЕННЯ** Проведене дослідження показало, що у всіх хворих на ССО відмічається переважно II і III ступінь ожиріння за абдомінальним типом, але АГ лише у 17 хворих (47,22 %), причому переважно при СПВ (73,82 %), що є достовірним показником ( $p < 0,05$ ); і не спостерігалась у жодного пацієнта з СК. Порушення глікемії натще не відмічалось у обстежено когорти пацієнтів, але у всіх пацієнтів сплоснена цукрова крива. В той же час, HbA1c знаходився у межах норми (табл. 1).

Показники гормонального обстеження (табл. 2) свідчать про соматотропну і гонадотропну недостатність та дефіцит тестостерону, при цьому ІФР-1 в межах норми, що співпадає з деякими іншими дослідженнями [3, 9, 10, 12, 13, 14, 15]. Ми виявили достовірне значне підвищення рівнів С-пептиду і лептину у крові, що може розцінюватись, як інсуліно- і лептинорезистентність [4, 7, 8, 9, 14, 15]. Зміни аналогічних показників при аліментарно-конституційному або гіпоталамічному ожирінні не були виявлені іншими дослідниками [1, 3, 9, 12, 13, 14]. Гормональні дослідження при ССО раніше не проводились, лише встановлена кореляція абдомінального ожиріння з дефіцитом статевих стероїдів, зокрема андрогенів, та х вплив на розвиток МС і його ускладнень [9, 12, 13, 14]. Найбільш виражені та значимі зміни гормональних показників і клініка МС виявлені в усіх пацієнтів з ССО. Первинні або вторинні порушення функції щитоподібно залози не виявлені.

З'ясовані метаболічні та гіпоталамо-гіпофізарні порушення відкривають новий погляд на причинно-наслідкові зв'язки маніфестації ожиріння та акселерації атеросклеротично-судинних захворювань і розвитку ускладнень у чоловіків зі ССО і, таким чином, потребують додаткового лікування ендокринолога на тлі психосоціально корекції патологічного стану.

**ВИСНОВКИ** 1. У чоловіків із ССО виявлено інсуліно- і лептинорезистентність, при цьому найбільш виражені зміни корелюють з показником ІМТ.

2. Інсуліно- і лептинорезистентність при ССО є показником до своєчасного та раціонального призначення препаратів, що нормалізують метаболічні порушення і, зокрема, рецепторну чутливість до інсуліну.

3. В усіх чоловіків, хворих на ССО, діагностований дефіцит соматотропно і гонадотропно функції гіпофіза та дефіцит тестостерону, що потребує замісно

гормонотерапію препаратами гормону росту, гонадотропінів і андрогенів.

4. Прогресуючі високі рівні С-пептиду і лептину можуть вважатись маркерами розвитку ЦД 2 типу, атеросудинних ускладнень та несприятливого прогнозу для життя пацієнтів з ССО.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Аверьянов А.П. Ожирение у детей и подростков: клинико-метаболические особенности, лечение, прогноз и профилактика осложненной / А.П. Аверьянов // Международный эндокринологический журнал. – 2009. – № 4 (22). – С. 90–98.
2. Власов В.В. Введение в доказательную медицину / В.В. Власов. – М.: Медиа Сфера, 2001. – 392 с.
3. Волеводз Н.Н. Ранняя диагностика синдрома Барде-Бидля, ассоциированного с ожирением / Н.Н. Волеводз, И.А. Еремина, Т.В. Семичева // Ожирение и метаболизм. – 2008. – №1 (14). – С. 39–42.
4. Залевская А.Г. Глюкозотоксичность,  $\beta$ -клетка: секреция инсулина в норме и патологии / А.Г. Залевская // Национальная Группа по Изучению Секрети Инсулина. – Москва, 2005. – С. 53–64.
5. Козлова С.И. Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование / С.И. Козлова [и др.]. – М.: Медицина, 1996. – 586 с.
6. Ожирение, инсулинорезистентность, метаболический синдром: фундаментальные и клинические аспекты / Под ред. В.Н. Коваленко – К.: Четверта хвиля, 2009. – 416 с.
7. Плехова О.І. Гіпоталамічний синдром пубертатного періоду у хлопців (клініка, діагностика, прогнозування перебігу, лікування): [Методичні рекомендації] / О.І. Плехова, О.О. Хижняк, Н.В. Багацька [та співав.] – Харків, 2005. – 24 с.
8. Ридли Мэтт Геном: автобиография вида в 23 главах (открытия, которые потрясли мир) / Мэтт Ридли. – М.: Эксмо, 2008. – 388 с.
9. Хижняк О.О. Роль наследственных и средовых факторов в формировании гипоталамического синдрома пубертатного периода у мальчиков / О.О. Хижняк, Е.И. Плехова, Т.Н. Сулима, Н.В. Багацкая // Эндокринология. – 2003. – № 2. – С. 221–227.
10. Carmi R. Use of DNA pooling strategy to identify a human obesity syndrome locus on chromosome 15 / R. Carmi, T. Rokhlina, A.E. Kwitek-Black [et al.] // Hum Mol Genet. – 1995. – Vol. 4. – P. 9–13.
11. Kishino T. Genomic organization of the *UBT3A E6-AP* gene and related pseudogenes / T. Kishino, J. Wagstaff // Genomics. – 1998. – Vol. 47. – P.101–107.
12. Laaksonen P. Sex hormones, inflammation and the metabolic syndrome: a population-based study / P. Laaksonen [et al.] // Eur. J. Endocrinol. – 2003. – Vol.149 (6). – P.601–608.
13. Qiao Q. DECODE Study Group. Comparison of different definitions of the metabolic syndrome in relation to cardiovascular mortality in European men and women / Q. Qiao [et al.] // Diabetologia. – 2006. – Vol. 49 (12). – P. 2837–2846.
14. Walley A. J. Genetics of obesity and prediction of risk for health / A.J. Walley, A.I. Blakemore, P. Froguel // Hum. Mol. Genet. – 2006. – Vol. 15, № 2. – P. 124–130.

Отримано 25.10.10