

Расширение определения понятия гипоталамического ожирения

Expanding the definition of hypothalamic obesity

Hochberg I., Hochberg Z.

Obes Rev 2010; 11(10): 709–21

Под гипоталамическим ожирением (ГО) прежде понималась выраженная гиперфагия и прибавка массы тела, возникающая после обширных супраселлярных операций по удалению опухолей гипоталамуса. Однако гиперфагия и ожирение сопровождают также многие другие патологии гипоталамуса, такие как структурные повреждения (опухоли, травмы, лучевая терапия), генетические нарушения, например синдром Прадера-Вилли, побочные эффекты психотропных препаратов, а также мутации отдельных генов, вовлеченных в гипоталамические сигнальные пути насыщения. Более того, первичное ожирение может быть ассоциировано с полиморфизмом ряда генов, участвующих в регуляции гипоталамусом энергетического обмена и массы тела. Изучение ГО может расширить наши знания о первичном ожирении. Настоящий обзор подчеркивает, что ГО является гораздо более широким понятием, нежели его предшествующее, узкое определение как прибавки массы тела вследствие оперативных вмешательств на гипоталамической области.

Основными клиническими признаками ГО являются гиперфагия с ярко выраженным нарушением пищевого поведения и гипоталамическая дисфункция различного характера (наиболее часто — гипогонадотропный гипогонадизм, а при анатомическом поражении гипоталамуса, кроме того, — сонливость, недостаточность гормона роста, вторичный гипокортицизм, центральный гипотиреоз и несхарный диабет).

В основе патогенеза органических и генетических форм ГО лежит целый ряд патофизиологических нарушений, в том числе гиперлептинемия, нарушение активности симпатической нервной системы, гиперинсулинемия.

Лептин секретируется адипоцитами и участвует в регуляции массы тела, снижая потребление пищи и энергозатраты. Пациенты с генетической недостаточностью лептина или мутациями его рецептора имеют характерные клинические признаки ГО. У пациентов с послеоперационным ГО обычно отмечаются более высокие уровни лептина в крови, чем можно было бы ожидать, исходя из их массы тела, что, вероятно, связано с нарушением регуляции его продукции. Исследования на животных показали, что лептинорезистентность может играть роль в развитии гиперфагии и ожирения, обусловленных анатомическим поражением гипоталамической области. Кроме того, резистентность к лептину может иметь значение в развитии других патологических составляющих ГО, в частности, гипогонадотропного гипогонадизма.

Симпатическая нервная система (СНС) опосредует эффекты гипоталамуса на метаболизм жировой

ткани, регулируя мобилизацию жира из депо и термогенез. Снижение активности СНС при ГО продемонстрировано в ряде клинических исследований и испытаний на лабораторных животных. Так, у пациентов с ожирением, возникшим после удаления краниофарингиомы, отмечаются значимо сниженные концентрации гомованилиновой и ванилинминдальной кислот в моче, а также утренняя брадикардия и снижение контррегуляторного гормонального ответа на гипогликемию, что в совокупности отражает снижение активности симпатической системы. У большинства пациентов с ГО отмечается также снижение уровня основного обмена.

Одним из важных нейромедиаторов СНС является CART (cocaine- and amphetamine-related transcript), экспрессия которого в дугообразном ядре гипоталамуса модулируется лептином. CART-содержащие нервные окончания иннервируют скопления периферических нервных клеток, в том числе, преганглионарные нейроны спинного мозга. Снижение мРНК CART было выявлено у лептин-дефицитных ob/ob мышей. Кроме того, недавно была описана семья, в которой гетерозиготная миссенс-мутация гена CART была ассоциирована с клиническими признаками ГО: ожирение, сниженный уровень основного обмена, но при этом нормальная концентрация лептина в крови.

У пациентов с ГО отмечается гиперинсулинемия, уровень которой превышает ожидаемый при данной массе тела, а также выраженная инсулинорезистентность. Развитие гиперинсулинемии при ГО можно объяснить несколькими механизмами: патологией сигнального пути проопиомеланокортин-рецептор меланокортина-4, нарушением центральной регуляции уровня инсулина в крови, а также снижением парасимпатического подавления его секреции.

Возможным патофизиологическим звеном развития ГО считается также нарушение нормального циркадианного ритма мелатонина. Так, у детей с послеоперационным ГО были выявлены повышенные уровни утреннего и ночного мелатонина в слюне, которые положительно коррелировали с индексом массы тела (ИМТ) и сонливостью.

Показано, что у пациентов с ГО и АКТГ-недостаточностью после удаления краниофарингиомы отмечается увеличенное соотношение 11-гидрокси-11-оксистероидов, указывающее на повышенную активность фермента 11 β -гидроксистероиддегидрогеназы (11 β -ГСД) и коррелирующее с соотношением висцерального и подкожного жира в организме (по данным КТ). Предполагается, что повреждение гипоталамуса в данном случае

приводит к нарушению гипоталамической регуляции периферической 11β -ГСД, звеньями которой являются кортикотропин-рилизинг-гормон, АКТГ, $\alpha 2$ -адренергические рецепторы и лептин-чувствительные нейроны гипоталамуса. Повышенная активность 11β -ГСД в адипоцитах может также играть определенную роль в патогенезе висцерального ожирения и метаболического синдрома, поскольку доказано наличие взаимосвязи между полиморфизмами данного фермента, центральным ожирением и инсулинорезистентностью.

Синдром Прадера-Вилли патофизиологически несколько отличается от других вариантов ГО. Во-первых, у пациентов с данным синдромом отмечаются повышенные концентрации орексигенного гормона грелина, что способствует развитию у них гиперфагии и ожирения. Во-вторых, гиперинсулинемия, характерная для ГО, при синдроме Прадера-Вилли отсутствует. Наконец, отличительной особенностью данного варианта ГО является снижение плазменного уровня окситоцина, являющегося анорексигенным фактором. Патология окситоцин-экспрессирующих нейронов гипоталамуса, подтвержденная при аутопсийных исследованиях, может иметь определенное значение в развитии гиперфагии и ожирения у пациентов с синдромом Прадера-Вилли.

Учитывая сложность синдрома ГО, в его лечении необходимым является одновременное воздействие на различные звенья его патогенеза. Тем не менее, терапия ГО является паллиативной, кроме того, немедикаментозное лечение (диета и физические нагрузки), хотя и необходимо, но малоэффективно. Исследования по применению различной фармакотерапии ГО относительно немногочисленны и включают в себя использование симпатомиметиков, аналогов соматостатина (для подавления секреции инсулина), сибутрамина. Кроме того,

в одном исследовании с участием трех пациентов с послеоперационным ГО продемонстрирован положительный эффект назначения супрафизиологических доз трийодтиронина, на фоне которого отмечалось снижение массы тела при отсутствии признаков тиреотоксикоза. Выбор данного метода терапии был продиктован известным потенцирующим действием тиреоидных гормонов на симпатическую нервную систему, а также предположением о возможной ассоциации лептинорезистентности с нарушением действия периферической дейодиназы, поскольку, как показали экспериментальные исследования, дейодиназа II типа в бурой жировой ткани активируется под действием лептина.

В целом, по данным проведенных исследований, фармакотерапия ГО дает умеренно положительные результаты, однако, для уточнения эффективности применения различных лекарственных препаратов при ГО необходимы более длительные и масштабные испытания.

Привлекательным методом лечения ГО является бариатрическая хирургия. В ряде исследований показано, что различные типы бариатрических вмешательств у пациентов с ГО ведут не только к снижению или стабилизации массы тела, но также в той или иной степени способствуют нормализации метаболических нарушений, имеющих место у данной категории больных.

Следует отметить, что терапия ГО в настоящее время остается малоэффективной. К сожалению, эти крайне тяжелые пациенты охвачены вниманием эндокринологического сообщества в недостаточной степени, как видно из ограниченного числа терапевтических исследований. Для разработки адекватных и многокомпонентных схем лечения ГО необходимо проведение длительных многоцентровых испытаний с использованием комбинаций препаратов.

Переводы М.А. Берковской