

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ МЕДИЦИНСКИХ ПРОБЛЕМ СЕВЕРА»
(НИИ МПС)

**Гипоталамо-гипофизарные
заболевания.
Ожирение.
Метаболический синдром**

Осокина Ирина Владимировна
доктор медицинских наук по эндокринологии,
главный научный сотрудник

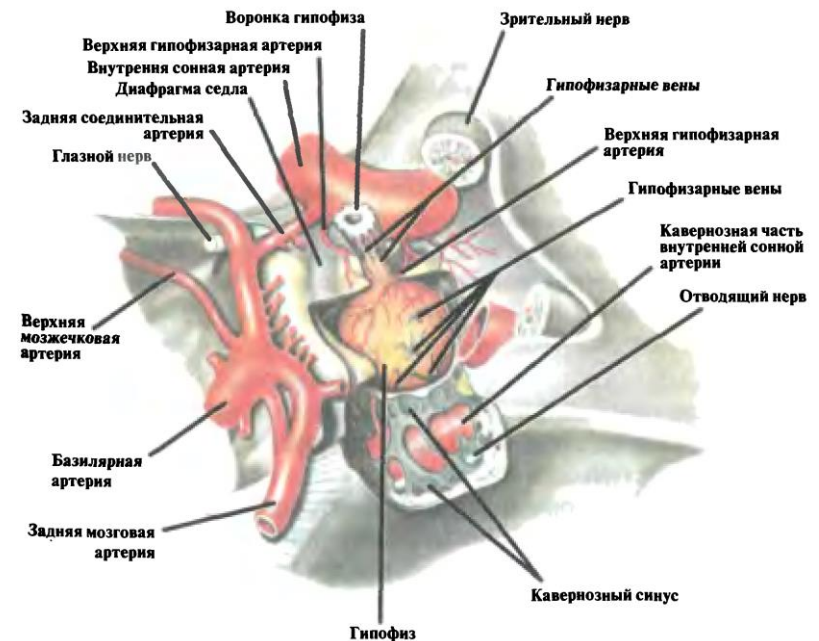
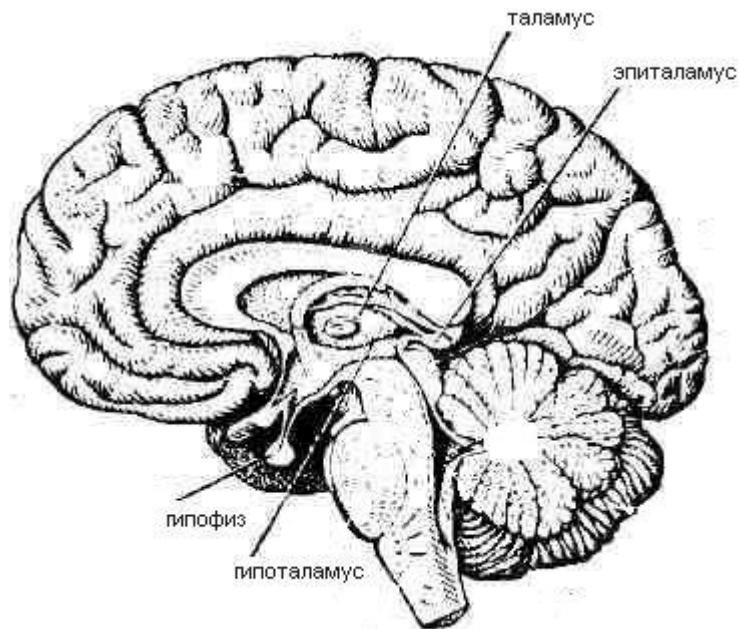
Цель

- Изучение гипоталамо-гипофизарных заболеваний, ожирения и метаболического синдрома.

План лекции

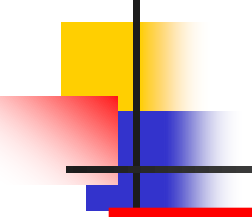
- Система «гипоталамус-гипофиз». Гипоталамические гормоны.
- Пангипопитуитаризм.
- Акромегалия и гигантизм. Соматотропинома. .
- Синдром гиперпролактинемии. Пролактинома.
- Несахарный диабет. Диагностика. Клиника. Лечение.
- Ожирение. Этиология, патогенез, классификация, клиника. Лечение и профилактика.
- Метаболический синдром.

Анатомия и физиология гипоталамо-гипофизарной системы



Гормоны гипоталамуса

- Кортиколиберин (+АКТГ)
- Тиролиберин (+ТТГ, ПР)
- Гонадолиберин (+ФСГ, ЛГ)
- Соматолиберин (+ГР)
- Соматостатин (- ГР, АКТГ)
- Дофамин (-ПР)
- Окситоцин
- Вазопрессин (антидиуретический гормон, АДГ)



Гормоны гипофиза

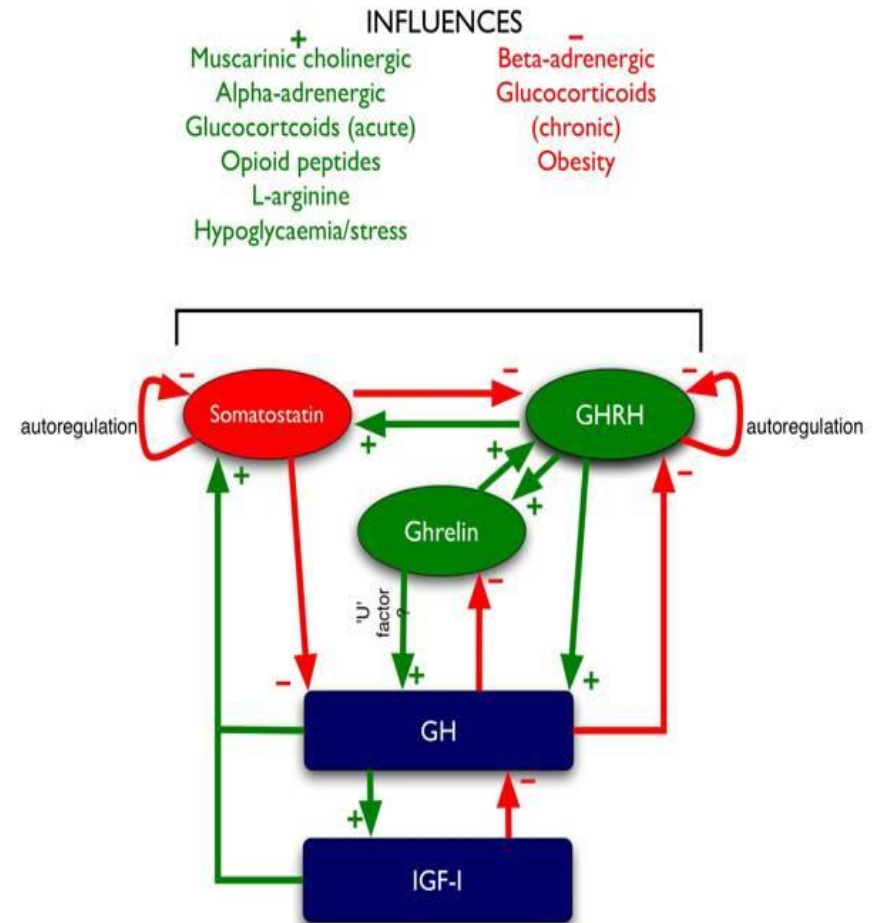
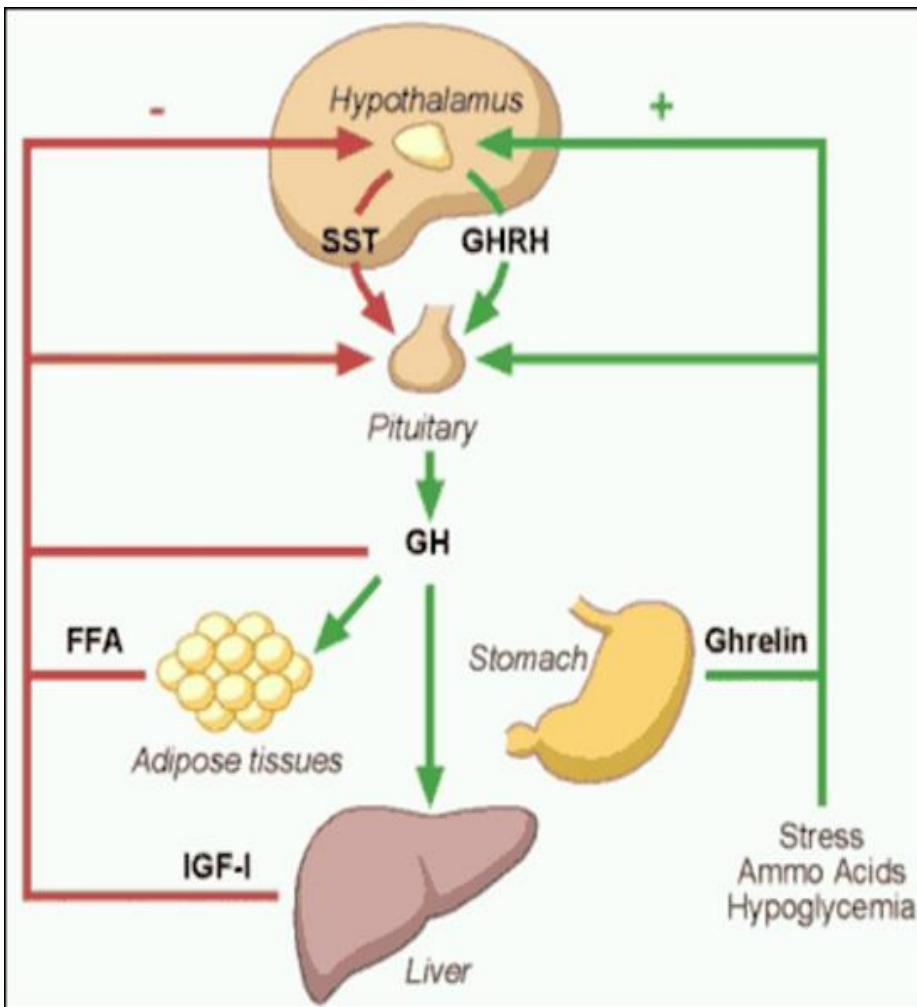
Передняя доля – аденогипофиз

- Гормон роста (ГР)
- Пролактин (Пр)
- Аденокортикотропный гормон (АКТГ)
- Тиреотропный гормон (ТТГ)
- Фолликулостимулирующий гормон (ФСГ)
- Лютеинизирующий гормон (ЛГ)

■ Задняя доля – нейрогипофиз

- Вазопрессин (антидиуретический гормон)
- Окситоцин

Регуляция секреции ГР



Гипоталамо-гипофизарные заболевания: методы обследования

- **Физикальные**
- **Лабораторные – определение гормонов**
- **Инструментальные – рентгенокраниография, МРТ, КТ**
- **Периметрия – определение полей зрения**



Исследование функции гипофиза

-
- 1. Адrenокортикальная ось: АКТГ, кортизол
- 2. Тиреоидная ось: Т4 или своб. Т4, ТТГ
- 3. Гонадальная ось:
мужчины - тестостерон (9 ч), ССГ, ЛГ, ФСГ;
женщины - эстрадиол, ЛГ, ФСГ, Прогестерон
(на 21 день)
- 4. Пролактин
- 5. Инсулин-подобный фактор роста 1 (ИФР-1)
- 6. Осмолярность плазмы и мочи



Гормонально-неактивные аденомы гипофиза (ГНАГ)

Инциденталомы гипофиза - объемное образование гипофиза, случайно выявленное при МРТ или КТ, не сопровождающееся клиническими симптомами нарушения гормональной секреции

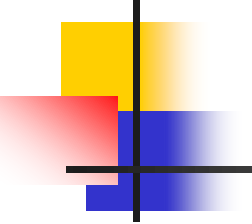
Опухоли гипофиза (по размеру):

- микроаденома (менее 10 мм)
- макроаденома (10-30 мм)
- гигантская аденома (более 30 мм)

Опухоли хиазмально-селлярной области:

- краниофарингиомы,
- менингиомы,
- герминомы

Симптом пустого турецкого седла – диагностированное при КТ или МРТ пролабирование мозговых оболочек в полость турецкого седла, повлекшее существенное уменьшение вертикального размера гипофиза (гипофиз распластан по дну и стенкам ТЦ, имеет толщину менее 3 мм).



Эндокринные проявления аденомы гипофиза

- Гипопитуитаризм (Аденогипофизарная недостаточность)
- Несахарный диабет
- Гиперпролактинемия
- Синдром «изолированного» гипофиза
- Хиазмальный синдром (битемпоральная гемианопсия)
- Акромегалия и гигантизм

Синдром гиперпролактинемии (ГПР, гиперпролактинемический гипогонадизм)

Этиология	1. Самостоятельное заболевание (микропролактинома, макропролактинома, идиопатический ГГ) 2. В сочетании с другими гипоталамо-гипофизарными заболеваниями (гормонально-неактивные аденомы, синдром «пустого» турецкого седла и прочее) 3. Симптоматический ГГ (медикаментозный, первичный гипотиреоз, почечная недостаточность)
Патогенез	Блокада пролактином циклического выделения гонадолиберина, ЛГ, ФСГ, гиполютеиновая дисфункция яичников, ановуляция, гипозэстрогения
Эпидемиология	Пролактинома — самая частая функционирующая аденома гипофиза. Микропролактиномы чаще встречаются у женщин; макропролактиномы — с одинаковой частотой у лиц обоего пола. Гиперпролактинемия встречается не реже чем в 1 случае на 500 человек взрослого населения. Гиперпролактинемия обнаруживается примерно у 8 % женщин с олигоменореей

Основные клинические проявления	Нарушения менструального цикла, бесплодие, патологическая галакторея, снижение либидо, эректильная дисфункция, при макроаденомах хиазмальный синдром, легкий гирсутизм, депрессивные расстройства
Диагностика	1. Подтверждение наличия гиперпролактинемии 2. Исключение симптоматических форм ГГ 3. МРТ головного мозга
Дифференциальная диагностика	Другие аденомы гипофиза, макропролактинемия, соматическая патология (почечная недостаточность и проч.), физиологическая галакторея, нервно-рефлекторная галакторея
Лечение	Агонисты дофамина (бромокриптин, каберголин); в относительно редких случаях резистентности при макроаденомах — хирургическое



Клинические проявления ГПР

Нарушения менструального цикла

- Галакторея
- Бесплодие
- Гинекомастия и галакторея у мужчин
- Снижение либидо и потенции
- Эректильная дисфункция
- Неврологическая симптоматика при опухоли
- Ожирение (80%), депрессия

ЛЕЧЕНИЕ: агонисты дофамина (каберголин),
операция, лучевая терапия

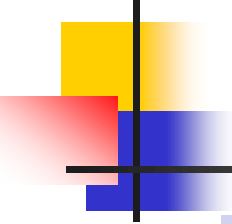
Гипопитуитаризм

(Гипоталамо-гипофизарная
недостаточность)

**- заболевание , обусловленное
нарушением секреции тропных
гормонов в результате деструкции
аденогипофиза с последующим
снижением функции периферических
эндокринных желез**

Этиология гипопитуитаризма

Врожденный	Изолированный дефицит гормонов гипофиза	Мутации рецепторов к гормонам: KAL, DAX-1, GH-1, GnRH, GHRH and TRH Прадера-Вилли и Барде-Бидля синдромы
	Множественный дефицит гормонов гипофиза	Мутации PIT-1, PROP-1, HESX-1, SOX 2
Неопластический	Аденома гипофиза	Функционирующая и нефункционирующая
	Перигипофизарные опухоли	Краниофарингиома, киста кармана Ратке, менингиома, глиома, метастазы (рака мол. желез, почек, бронхов), гистиоцитоз клеток Лангерганса
Сосудистый	Инфаркт	Синдром Шиена--Симмондса, апоплексия гипофиза, аневризмы
Воспаление /Инфильтрация		Саркоидоз, грануломатоз Венгера, гигантоклеточная гранулома, лимфоцитарный гипофизит, гемохроматоз
Инфекции		Туберкулез, сифилис, микозы
Последствие облучения		Гипофиза, назофарингеального, краниального
Другие		Пустое турецкое седло, травмы мозга



Классификация гипопитуитаризма

По этиологии:

- первичный (аутоиммунный, операция, облучение гипофиза)
- Вторичный (нарушение гипоталамической регуляции)
- **По клиническим проявлениям :**
- **Изолированный гипопитуитаризм** – выпадение одной тропной функции гипофиза
- **Парциальный гипопитуитаризм**– выпадение двух и более тропных функций гипофиза
- **Пангипопитуитаризм** – нарушение всех тропных функций гипофиза (90% гипофиза повреждено)

Вначале снижается секреция СТГ, ГР, затем гонадотропных гормонов (ЛГ и ФСГ), далее ТТГ и АКТГ



Клиническая картина гипопитуитаризма

Дефицит ГР

Ожирение

Снижение МПКТ, остеопороз

Уменьшение мышечной силы

Снижение основного обмена

Нарушение сна

Апатия, депрессия

Вторичный гипогонадизм

Аменорея, бесплодие

Урогенитальные расстройства

Снижение либидо

Нарушение памяти и интеллекта

Уменьшение оволосения

Остеопороз, гиперлипидемия

Вторичный гипотиреоз

Сонливость, вялость

Брадикардия, снижение АД

Снижение основного обмена

Увеличение массы тела

Атония ЖКТ, запоры

Сухость и бледность кожи,

Выпадение волос

Апатия, депрессия

Вторичный гипокортицизм

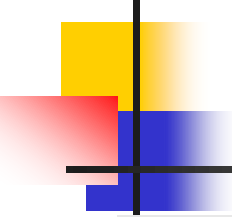
Слабость, утомляемость

Снижение аппетита, массы тела

Гипогликемии

Снижение АД

Тошнота, рвота, боли в животе



Симптомы дефицита гормона роста у взрослых

- подавленное настроение, повышенная тревожность, социальная изоляция
- увеличение жира в организме, центральное ожирение
- уменьшение мышечной массы
- снижение чувствительности к инсулину и нарушение толерантности к глюкозе
- увеличение холестерина ЛПНП, Апо В, снижение холестерина ЛПВП
- ускорение атерогенеза, снижение сердечной мышечной массы, нарушение функции сердца
- повышение концентрации фибриногена и ингибитора активатора плазминогена типа I
- снижение плотности костей, повышенный риск переломов



Гипопитуитаризм

■ **Диагностика**

- Исследование гормонов аденогипофиза
- ГР при стимуляционных пробах (с инсулином, клофелином)
- Базальный уровень ЛГ, ФСГ, эстрадиола и тестостерона, ТТГ и св. Т4, кортизола
- МРТ головного мозга
- Остеоденситометрия

■ **Лечение**

- Заместительная гормональная терапия - восполнение дефицита эндокринных желез, регулируемых аденогипофизом - кортизола, тироксина, эстрогенов, прогестерона, тестостерона, гормона роста
- Устранение причин гипопитуитаризма



Акромегалия и гигантизм

- Нейроэндокринные заболевания, возникающие вследствие избыточной продукции ГР аденомой гипофиза (соматотропиномой). Они являются возрастными вариациями одного патологического процесса, клинические проявления которого определяются степенью завершенности остеогенеза.

Акромегалия и гигантизм





Акромегалия и гигантизм

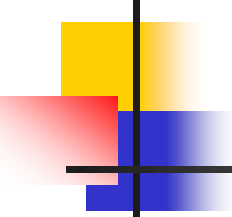
Этиология	В 99 % случаев аденома гипофиза, секретирующая ГР
Патогенез	Гипертрофия и гиперплазия внутренних органов, связанная с преимущественным разрастанием мезенхимальных тканей и последующими дистрофическими изменениями. Диспропорциональный периостальный рост костей скелета. Нарушение углеводного обмена
Эпидемиология	Распространенность 40–60 случаев на млн. населения, частота новых случаев — 3–4 на млн. населения в год. Встречается с одинаковой частотой у мужчин и женщин, как правило, в возрасте 40–60 лет
Основные клинические проявления	Характерные изменения внешности, потливость, артралгии, спланхномегалия с органной недостаточностью, головные боли, синдром апноэ во сне, гипофизарная недостаточность, хиазмальный синдром, сахарный диабет, доброкачественные и злокачественные опухоли (полипоз кишечника), многоузловой зоб и др.

Диагностика	Базальный уровень ГР, уровень ГР в оральном глюкозотолерантном тесте, уровень ИРФ-1
Дифференциальная диагностика	Тяжелый гипотиреоз, болезнь Педжета, индивидуальные особенности внешности
Лечение	Хирургическое (аденомэктомия), аналоги соматостатина, блокаторы рецепторов ГР, лучевая терапия
Прогноз	Смертность при акромегалии в 2–4 раза выше, чем среди населения в целом.



Акромегалия





Акромегалия

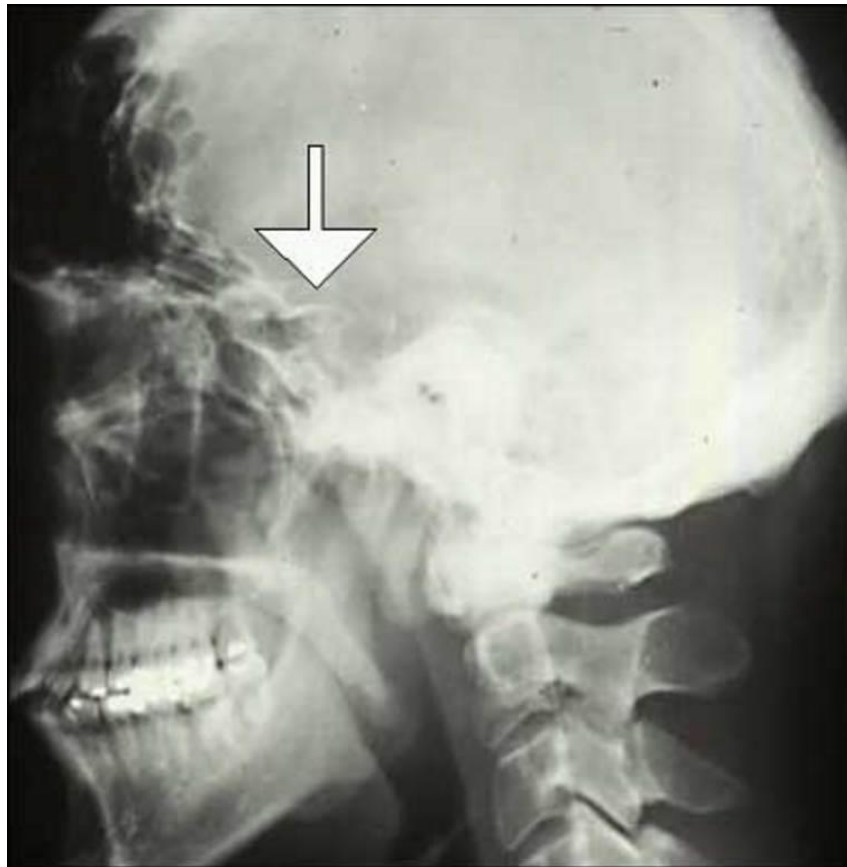
Клинические симптомы акромегалии

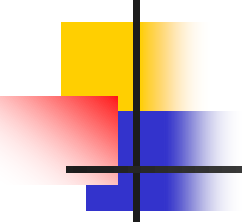
- изменение лица, отеки, разрастание мягких тканей
- Чрезмерная потливость
- Парестезии кистей
- Усталость и апатия
- Головные боли
- Олиго-или аменорея, бесплодие
- Эректильная дисфункция и / или снижение либидо
- Артропатия
- НТУ / сахарный диабет
- Зоб
- Сердечная недостаточность / аритмия, гипертония

Диагностика

- Базальный СТГ (ГР) более 0,4 нг/мл
- Минимальная концентрация СТГ на фоне ОГТТ выше 1,0 нг/мл
- Повышен ИФР-1 в крови
- Боковая краниография
- МРТ головного мозга
- Офтальмолог – глазное дно и периметрия

Соматотропинома гипофиза





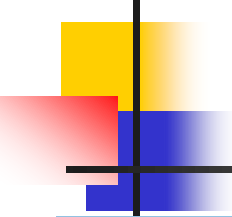
Лечение акромегалии

- Удаление аденомы гипофиза
- Аналоги соматостатина:
 - octreotide LAR** (Sandostatin LAR, Novartis)
10 mg, 20 mg и 30 mg и
 - lanreotide** (Somatuline Autogel, Ipsen Biotech, Paris, France), 60-120 mg п/к 1 раз в 4 нед.
Оба подавляют ГР (<2 ng/ml) и IGF-I
- Блокаторы рецепторов ГР (пегвисомант)
- Лучевая терапия (гамма-нож)



Синдром низкорослости

- Идиопатический дефицит ГР
- Идиопатическая низкорослость: семейная, несемейная
- Синдромы с хромосомной аберацией (Тернера, Дауна, дисгенезия гонад).
- Синдромы без хромосомной аберации (Сильвера-Рассела, Нунан, Прадера-Вилли)
- Внутриутробная задержка роста с постнатальной низкорослостью
- Скелетные дисплазии (несовершенный остеогенез и др.)
- Болезни метаболизма (муколипидоз, мукополисахаридоз)
- Ятрогенная низкорослость



Этиология соматотропной недостаточности

Врожденные формы:

Наследственный дефицит ГР

- Изолированная недостаточность ГР
- Множественная недостаточность ГР
- Наследственный пангипопитуитаризм
- Врожденные пороки развития ЦНС
- Пренатальные инфекции (краснуха)
- Периферическая нечувствительность к ГР
- **Приобретенные формы:**
- Опухоли гипоталамо-гипофизарной области
- Результат терапии внечерепных опухолей
- Травма черепа, инфекции, гистиоцитоз, гранулематоз и др.

Эндокринные причины задержки роста

- **Гипофизарный нанизм** с изолированным дефицитом ГР - является наследственным заболеванием, характеризуется пропорциональной задержкой роста
- **Синдром Иценко – Кушинга** – основные признаки этого заболевания задержка роста, ожирение, трофические нарушения кожи, артериальная гипертензия остеопороз костей, расстройства углеводного обмена
- **Гипотиреоз** – снижение функции щитовидной железы
- **Синдром Мориака** – задержка роста и пубертата, гепатомегалия вследствие плохо контролируемого сахарного диабета

Церебрально-гипофизарный нанизм

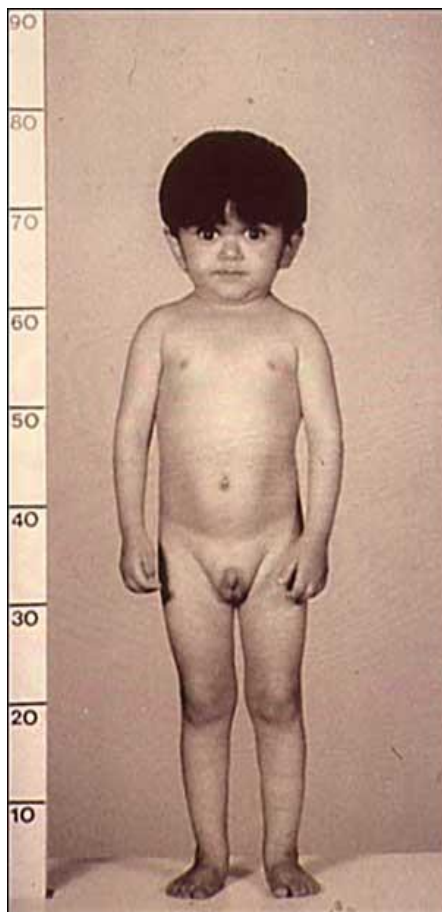
- Идиопатический - поражение гипоталамо-гипофизарной системы снижение продукции тропных гормонов: ГР, ТТГ, ГТГ, АКТГ
- Органический – связан с внутриутробной травмой, энцефалитом, травмой черепа и кровоизлиянием в мозг, опухолью мозга

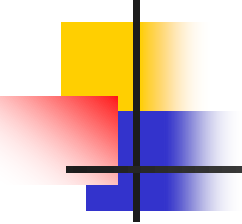


Причины дефицита ГР

- Idiopathic Genetic Congenital
 - Associated with structural defects
 - Agenesis of corpus callosum
 - Septo-optic dysplasia
 - Holoprosencephaly
 - Arachnoid cyst
 - Associated with midline facial defects
 - Single central incisor
 - Cleft lip/palate
 - Nasal dimple
 - Acquired
- Perinatal trauma
 - Postnatal trauma
 - Central nervous system infections
 - Primary tumours of hypothalamus or pituitary
 - Craniopharyngioma
 - Glioma/astrocytoma
 - Germinoma
 - Secondary tumours of hypothalamus or pituitary
 - Histiocytosis
 - Lymphoma
 - Cranial irradiation
 - Transient
 - Psychosocial deprivation

Гипофизарный нанизм

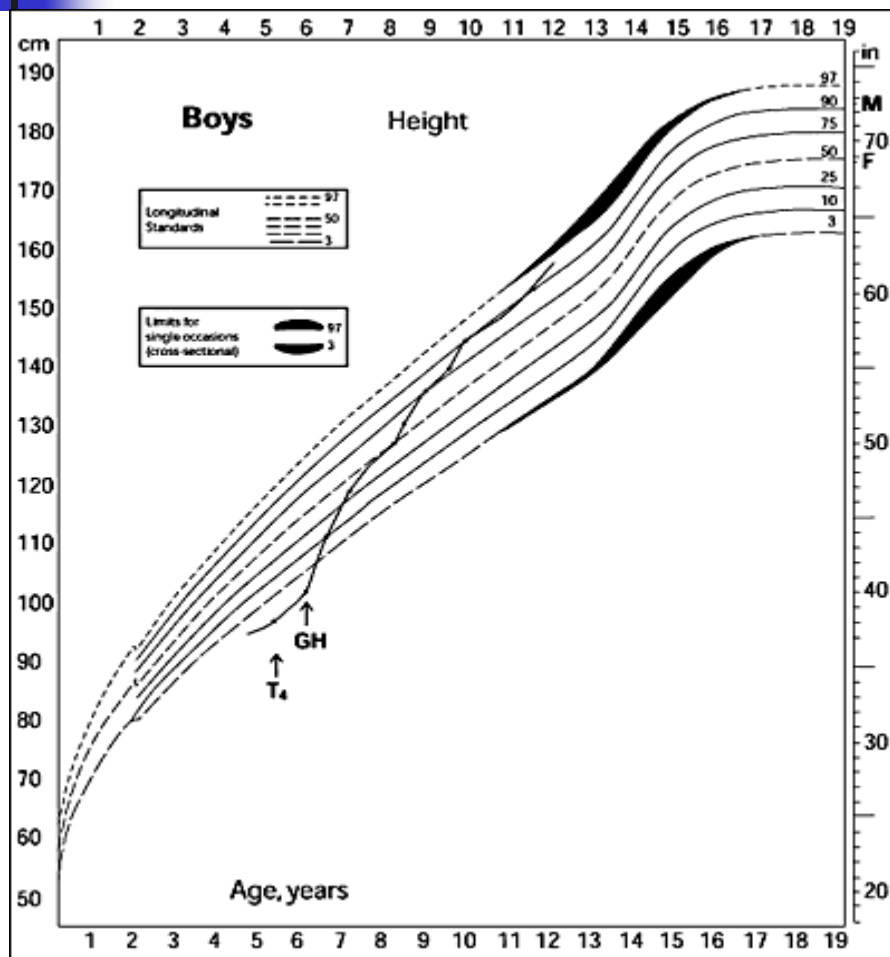




Диагностика гипофизарной карликовости

- **Костный возраст**
- **МРТ головного мозга**
- **Исследование уровней гормонов ТТГ, АКТГ, ЛГ, ФСГ, св. Т4, кортизола**
- **Исследование ГР в ходе 2 стимуляционных проб – с инсулином, клонидином, аргинином**
(пик ГР >7 нг/мл – полный дефицит ГР, 7-10 нг/мл – частичный дефицит ГР)

Лечение соматотропной недостаточности



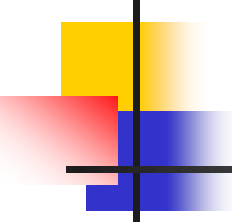
Заместительная гормональная терапия рекомбинантным ГР, Нордитропин, Сайзен, Растан: ежедневные п/к инъекции в дозе 0,033 мг/кг/сут в 22 час.

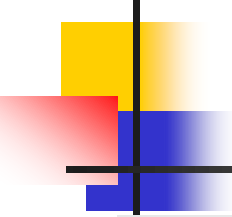
Лучший конечный рост на дозе 0,2-0,3 мг/кг/нед.

У взрослых ежедневная доза ГР 0,125-0,250 Ед/кг.

Если имеется множественный гормональный дефицит, лечение гидрокортизоном и тироксином начинают до начала лечения ГР.

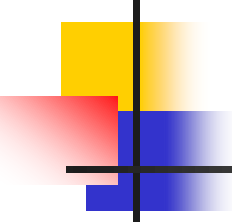
ПРИЧИНЫ ДЕФИЦИТА ГР У ВЗРОСЛЫХ

- 
- Нефункционирующие аденомы гипофиза
 - АКТГ-секретирующие аденомы гипофиза
 - Идиопатический ДГР
 - ГР-секретирующие аденомы гипофиза
 - Пролактин-секретирующие аденомы гипофиза
 - Гонадотропин-секретирующие аденомы гипофиза
 - ТТГ-секретирующие аденомы гипофиза
 - Опухоли гипофиза
 - Краниофарингиомы
 - Хирургия
 - Облучение
 - Травма



Симптомы дефицита гормона роста у взрослых

- подавленное настроение, повышенная тревожность, социальная изоляция
- увеличение жира в организме, центральное ожирение
- уменьшение мышечной массы
- снижение чувствительности к инсулину и нарушение толерантности к глюкозе
- увеличение холестерина ЛПНП, Апо В, снижение холестерина ЛПВП
- ускорение атерогенеза, снижение сердечной мышечной массы, нарушение функции сердца
- повышение концентрации фибриногена и ингибитора активатора плазминогена типа I
- снижение плотности костей, повышенный риск переломов



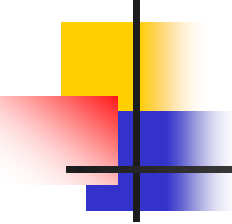
Несахарный диабет

клинический синдром,
обусловленный нарушением
способности почек концентрировать
мочу, связанный с дефицитом
антидиуретического гормона или
с нарушением чувствительности
почечных канальцев к его действию.

Несахарный диабет

Этиология	1. Центральный (гипоталамо-гипофизарный); идиопатический, симптоматический (опухоли), врожденный. 2. Почечный: приобретенный (токсический, патология почек), врожденный
Патогенез	<i>Центральный НД:</i> дефицит вазопрессина приводит к нарушению концентрации мочи на уровне дистальных канальцев нефрона. <i>Почечный НД:</i> нечувствительность почек к эндогенному вазопрессину
Эпидемиология	Редкое заболевание, чаще в возрасте 20 – 40 лет; каждый 5-й случай обусловлен нейрохирургическим вмешательством. Врожденные формы и почечный НД – казуистически редки
Основные клинические проявления	Полиурия (>4–5 л в день; до 20 и более л/день), полидипсия, никтурия, энурез у детей

Диагностика	1. Полиурия (>3 л) 2. Нормогликемия (исключение сахарного диабета) 3. Низкая относительная плотность мочи (не более 1005) 4. Гипоосмолярность мочи (<300 мОсм/кг) 5. <i>Тест с сухоядением:</i> воздержание от жидкости на протяжении 8–12 часов; при НД – снижение веса, нет повышения относительной плотности и осмолярности мочи 6. МРТ гипофиза (исключения опухоли гипофиза или гипоталамуса)
Дифференциальная диагностика	Психогенная полидипсия, почечный НД, причины центрального НД (идиопатический или симптоматический)
Лечение	Десмопрессин 0,1–0,4 мг <i>per os</i> или по 1–3 капли 2–3 раза в день интраназально



Классификация НД

1. Центральный (гипоталамо-гипофизарный) НД

1.1. Идиопатический ($1/3$ всех случаев НД)

1.2. Симптоматический ($2/3$ всех случаев НД)

1.2.1. Приобретенный (травмы, опухоли и инфильтративные процессы в гипоталамо-гипофизарной области, менингит, энцефалит, метастазы злокачественных опухолей, синдром Шиена)

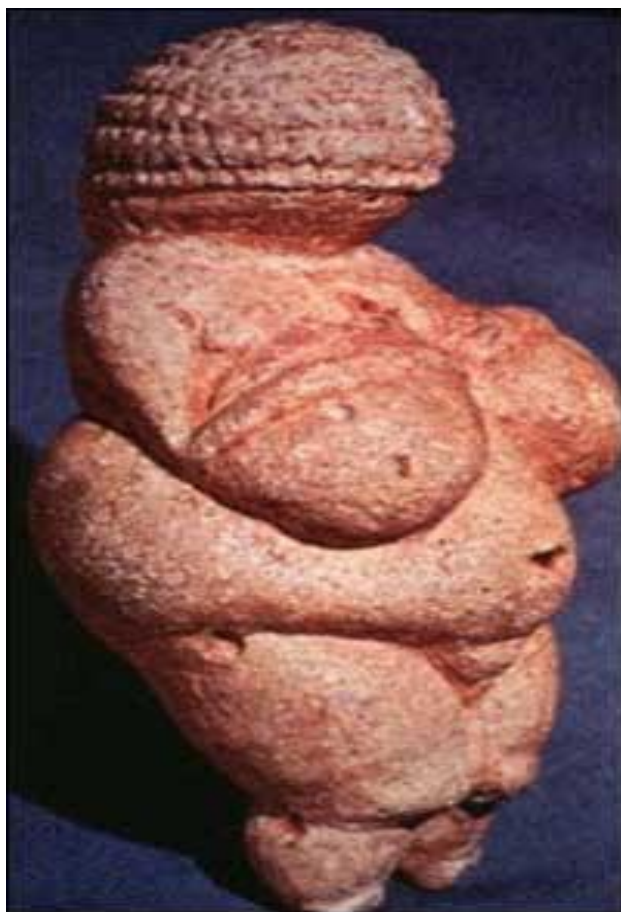
1.2.2. Врожденный: аутосомно-доминантный (мутация гена вазопрессина), синдром DIDMOAD (Вольфрама): *Diabetes Insipidus*, *Diabetes Mellitus*, Оптических нервов Атрофия, глухота [англ. Deafness]

2. Почечный НД

2.1. Приобретенный: лекарственные препараты (литий), метаболический (гиперкальциемия, почечная недостаточность другого генеза, постобструктивная уропатия)

2.2. Врожденный: X-сцепленный рецессивный (мутация гена рецептора вазопрессина), аутосомно-рецессивный (мутация гена аквапорина-2)

Ожирение и метаболический синдром



- гетерогенное
хроническое системное
заболевание,
сопровожающееся
избыточным отложением
жира в организме,
развивающееся в
результате дисбаланса
потребления и расхода
энергии в основном у
лиц с генетической
предрасположенностью

КЛАССИФИКАЦИЯ ОЖИРЕНИЯ

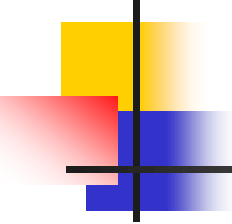
1. Алиментарно-конституциональное (экзогенно-конституциональное)

- 1.1. Гиноидное (нижний тип, ягодично-бедренное)
- 1.2. Андроидное (верхний тип, абдоминальное, висцеральное)
 - 1.2.1. С отдельными компонентами метаболического синдрома
 - 1.2.2. С развернутой симптоматикой метаболического синдрома
 - 1.2.3. С синдромом Пиквика (сонных апноэ)
- 1.3. С выраженными нарушениями пищевого поведения
 - 1.3.1. Синдром ночной еды
 - 1.3.2. Сезонные аффективные колебания с гиперфагической реакцией на стресс
- 1.4. Пубертатно-юношеское ожирение

2. Симптоматическое ожирение

- 2.1. С установленным генетическим дефектом
 - 2.1.1. В составе известных генетических синдромов
 - 2.1.2. Генетические дефекты структур регуляции жирового обмена
- 2.2. Церебральное (адипозогенитальная дистрофия, синдром Бабинского-Пехкрэнца-Фрелиха)
 - 2.2.1. Опухоли головного мозга, других церебральных структур
 - 2.2.2. Диссеминация системных поражений, инфекционные заболевания
 - 2.2.3. Гормонально-неактивные опухоли гипофиза, синдром «пустого» турецкого седла, синдром «псевдоопухоли»
- 2.3. На фоне психических заболеваний
- 2.4. Эндокринные заболевания (гипотиреоз, гипогонадизм, синдром Кушинга и др.)





КЛАССИФИКАЦИЯ ОЖИРЕНИЯ

Формула расчета индекса массы тела (ИМТ):

ИМТ = вес в кг : рост в м²

По степени тяжести (Всемирная организация здравоохранения, ВОЗ):

ожирение 1 ст., ИМТ 30 - 34,9 кг/м², "умеренное",

ожирение 2 ст., ИМТ 35 - 39,9 кг/м², "высокого риска",

ожирение 3 ст., ИМТ ≥ 40 кг / м², "очень высокого риска"

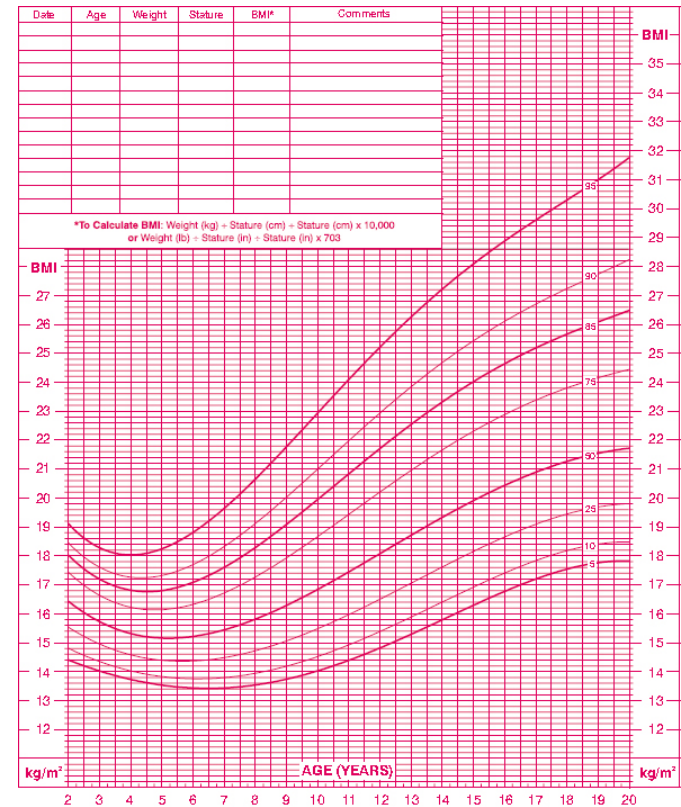
Соотношение окружности талии к окружности бедер (ОТБ), служит для определения центрального (висцерального, внутренних органов) и периферического ожирения.

Висцеральное ожирение является фактором риска развития метаболических осложнений ожирения.

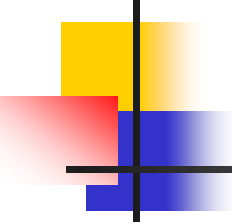
Ожирение может быть ятрогенным, т.е. следствием лечения (нейролептики, антидепрессанты, противоэпилептические средства и стероиды).

[illegible]

SAFER • HEALTHIER • PEOPLE



SAFER • HEALTHIER • PEOPLE



МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ (IDF, 2005)

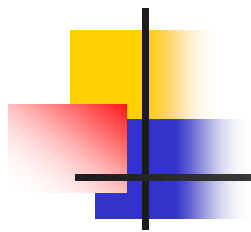
Метаболический синдром диагностируется при наличии **центрального ожирения** (окружность талии у мужчин < 94 см, у женщин < 80 см) **и 2 из 4 признаков:**

Увеличение уровня **триглицеридов** > 1,7 ммоль/л (150 мг/дл)

Снижение содержания **ЛПВП** у мужчин < 1,03 (40 мг/дл) и у женщин < 1,29 ммоль/л (50 мг/дл)

Повышение систолического **артериального давления** > 130 мм рт ст и диастолического > 85 мм рт ст

Повышение глюкозы в крови натощак > 5,6 ммоль/л или диагностированный ранее сахарный диабет 2 типа.



Спасибо за внимание