

# ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ У ПАЦИЕНТОВ С ПАТОЛОГИЧЕСКОЙ ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИЕЙ

## INSULIN RESISTANCE IN PATIENTS WITH PATHOLOGICAL HYPERPROLACTINEMIA

**A. Agayan  
E. Korneeva**

**Summary.** The aim of the study was to study changes in carbohydrate metabolism in patients with pathological hyperprolactinemia during treatment with dopamine agonists. We examined 86 patients with the syndrome of pathological hyperprolactinemia at the age of  $34.2 \pm 2.7$  years. It was revealed that 59.3% of patients are overweight and obese. Against the background of the treatment of hyperprolactinemia with dopamine agonists, within 12 months, the level of prolactin returned to normal in 72% of patients. There was a decrease in fasting glucose by 16.9% among women and 33.3% among men and 2 hours after exercise — by 34% in women and 22.5% in men from baseline values. The mean serum initial and reactive insulin levels in patients with hyperprolactinemia and obesity were 2.5 times higher than reference values. During follow-up in patients of clinical groups, the level of reactive insulin was significantly reduced by 71% among women and men. The decrease in body weight among patients during treatment was positively correlated with a decrease in the HOMA-IR index.

**Keywords:** hyperprolactinemia, obesity, insulin resistance, dopamine agonists.

**Агаян Аревик Андраниковна**

Врач-эндокринолог, БУ ХМАО-Югры «Сургутская городская клиническая поликлиника № 3», г. Сургут; аспирант, Сургутский государственный университет  
agayan.arevik@mail.ru

**Корнеева Елена Викторовна**

К.м.н., доцент, Сургутский государственный университет, г. Сургут  
evkorneeva39@rambler.ru

**Аннотация.** Целью исследования явилось изучение изменения углеводного обмена у больных с патологической гиперпролактинемией на фоне лечения агонистами дофамина. Обследовано 86 пациентов с синдромом патологической гиперпролактинемии в возрасте  $34,2 \pm 2,7$  лет. Выявлено, что 59,3% пациентов имеют избыточную массу тела и ожирение. На фоне проводимого лечения гиперпролактинемии агонистами дофамина в течение 12 месяцев уровень пролактина нормализовался у 72% пациентов. Было отмечено снижение уровня глюкозы натощак на 16,9% среди женщин и 33,3% среди мужчин и через 2 часа после нагрузки — на 34% у женщин и 22,5% у мужчин от исходных значений. Средние показатели исходного и реактивного инсулина в сыворотке крови у пациентов с гиперпролактинемией и ожирением были выше в 2,5 по сравнению с референсными значениями. За время наблюдения у пациентов клинических групп уровень реактивного инсулина достоверно снизился на 71% среди женщин и мужчин. Снижение массы тела среди пациентов на фоне лечения положительно коррелировало со снижением индекса HOMA-IR.

**Ключевые слова:** гиперпролактинемия, ожирение, инсулинорезистентность, агонисты дофамина.

**Г**иперпролактинемия играет существенную роль в патогенезе ожирения и инсулинорезистентности, тем самым способствуя развитию метаболических изменений в организме и повышая кардиоваскулярные риски [8]. Считают, что подавление дофаминергического тонуса является потенциальным механизмом, ответственным за увеличение веса и метаболические нарушения у пациентов с гиперпролактинемией [13]. Рецептор дофамина типа 2 (D2R) широко экспрессируется на  $\beta$ -клетках поджелудочной железы человека и адипоцитах, что свидетельствует о регулирующей роли периферического дофамина в функциях инсулина и жировой ткани [2; 3]. Было показано, что медикаментозное лечение агонистами дофамина значительно улучшает глюкозный и липидный профиль, а также снижает распространенность метаболического синдрома [5; 6].

### Цель исследования

Изучить изменения углеводного обмена у больных с патологической гиперпролактинемией на фоне лечения агонистами дофамина.

### Материалы и методы

Обследовано 86 пациентов с синдромом гиперпролактинемии, средний возраст  $34,2 \pm 2,7$  лет, из них 53 женщины и 33 мужчин. Группа контроля — 38 здоровых женщин и мужчин в возрасте  $29,0 \pm 1,2$  года. Всем пациентам проведено антропометрическое исследование (масса тела, ИМТ, объем талии (ОТ), исследование липидного обмена (общий холестерин (ОХС), липопротеиды высокой и низкой плотности (ХС ЛПВП, ХС ЛПНП), триг-

Таблица 1. Характеристика обследованных пациентов в динамике наблюдения (M ± m)

Параметры	=33		=18		P<0,05
	Исходно	По окончании лечения	Исходно	По окончании лечения	
Масса тела, кг	,4±9,7	,3±6,7	,4±13,6	,2±4,7	,0681
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	,81±0,05	,72±0,03	,41±0,04	,29±0,02	,0478
ОТ, см	,65±0,05°	,54±0,07	,08±0,15	,3±0,03	,7013
ОХС, ммоль/л	,88 ± 0,05	,26 ± 0,05	,94 ± 0,04	,52 ± 0,02	,0015
ТГ, ммоль/л	,67 ± 0,03	,01 ± 0,02	,68 ± 0,02	,18± 0,03 <sup>0</sup>	,0123
ХС ЛПНП, ммоль/л	,38± 0,05	,51 ± 0,05 <sup>0</sup>	,55 ± 0,05	,11 ± 0,05	,0023
ХС ЛПВП, ммоль/л	,85 ± 0,02	,03 ± 0,03	,97 ± 0,02	,22 ± 0,05	,0251
Глюкоза в плазме крови натощак, ммоль/л	,32 ± 0,02	,56 ± 0,02	,61 ± 0,05	,41 ± 0,02	,0015
Глюкоза в плазме крови через 2 часа после нагрузки, ммоль/л	,54 ± 0,02	,3 ± 0,05	,89 ± 0,02	,9 ± 0,03	,0054
Инсулин, натощак, мкЕД/мл	,8,2 ± 10,92	,1 ± 0,05	,9±13,12	,31± 0,05	,0032
Инсулин, после нагрузки, мкЕД/мл	,5±11,56°	,78 ± 5,76	,5±9,5	,6 ± 0,05	,0031
-IR	,25 ± 0,05°	,22 ± 0,04	,22±0,04	,02 ± 0,05	,0017
Пролактин, мЕд/мл	,72± 0,15	,05±0,03	,44±0,45	,75±0,05	,0045

Примечание: <sup>0</sup>P<0,05 — в сравнении между группам

лицириды (ТГ), углеводного обмена (уровень глюкозы натощак, пероральный тест толерантности к глюкозе (ПТТГ), гормональное исследование (пролактина, инсулина, определение индексов инсулинорезистентности (Индекс НОМА-IR рассчитывали по формуле: НОМА-IR = глюкоза натощак (ммоль/л) x инсулин натощак (мкЕд/мл) /22,5). При анализе сравнения динамики средних значений параметров у пациентов клинических групп учитывали длительность лечения (6 и 12 месяцев). В исследовании не участвовали беременные женщины, пациенты со злокачественными заболеваниями и субкомпенсированными и декомпенсированными патологическими состояниями. Всем пациентам были даны рекомендации по рациональному питанию с ведением дневника питания, по физической нагрузке. Медикаментозное лечение было представлено препаратом каберголином, являющимся дофаминергическим производным эрголина и обладающим выраженным и длительным пролактинснижающим действием, обусловленным прямой стимуляцией D2 -дофаминовых рецепторов лактотропных клеток гипофиза. Статистическая обработка данных проводилась с применением программ Statistica for Windows v.6.0. Различия считали достоверными при p<0,01. Все участники исследования подписали информированное согласие.

### Результаты и обсуждение

Впервые была выявлена гиперпролактинемия менее 5 лет у 40,7% (среди мужчин — 33,3%, среди женщин 45,3%), от 5 до 10 лет у 37,2% (среди мужчин 54,5%, сре-

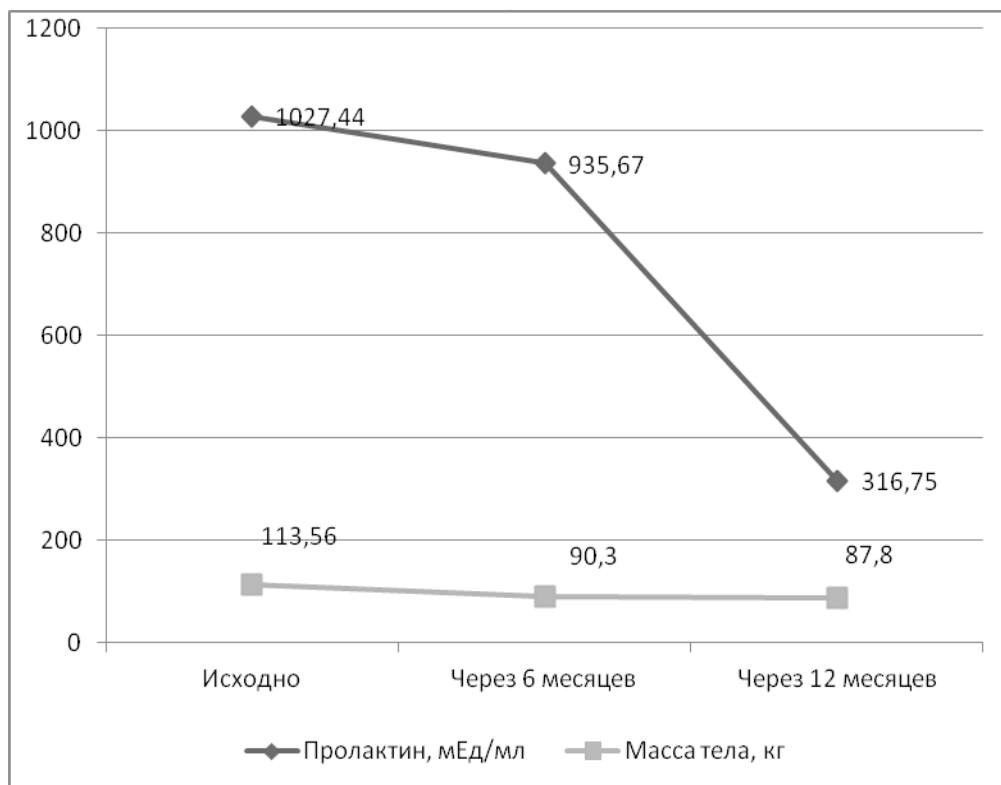
ди женщин 26,4%) и более 10 лет у 22,1% (среди мужчин 28,3% и среди женщин 12,1%).

В процессе исследования нами было выявлено, что 40,7,% больных с гиперпролактинемией имеют массу тела в пределах нормальных значений, а 15,1% имеют избыточный вес, 17,4% — ожирение 1 степени, 19,8% — ожирение 2 степени, 7% — ожирение 3 степени. При этом мужчин с избыточным весом (на 9,9%) и с ожирением 3 степени (в 3,2 раза) было больше, чем женщин. Вторая степень ожирения чаще встречалась среди пациенток с гиперпролактинемией (в 4,7 раз), чем среди мужчин.

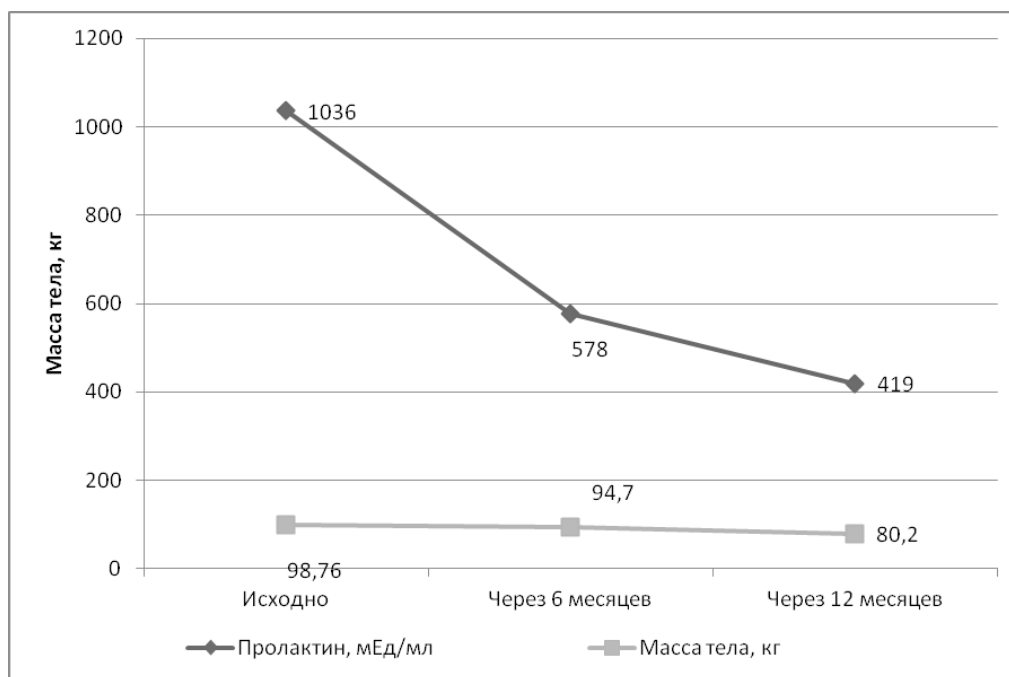
В таблице 1 представлена характеристика пациентов с гиперпролактинемией в динамике наблюдения.

Уровень пролактина нормализовался у большинства пациентов (72%) через 6 месяца лечения. Среди мужчин средние значения пролактина на шестом месяце лечения были выше на 47,4% по сравнению с уровнем пролактина в сыворотке крови у женщин. Через 12 месяцев лечения средние значения пролактина нормализовались. Среднее снижение массы тела у мужчин превышало таковой показатель у женщин на 4,5% через 6 месяцев лечения (рис. 1 а, б).

На фоне лечения была отмечена также положительная динамика в гликемическом профиле у большинства пациентов. Формирование гликемической кривой, как исходной, так и в динамике, у мужчин значительно не отличалось от таковой у женщин (табл. 1). При анали-



а) Динамика уровня пролактина и массы тела среди мужчин на фоне лечения агонистами дофамина ( $p=0,05$ ).



б) Динамика уровня пролактина и массы тела среди женщин на фоне лечения агонистами дофамина ( $p=0,05$ ).

Рис. 1. Динамика среднего уровня пролактина и массы тела у пациентов с ожирением на фоне лечения агонистами дофамина

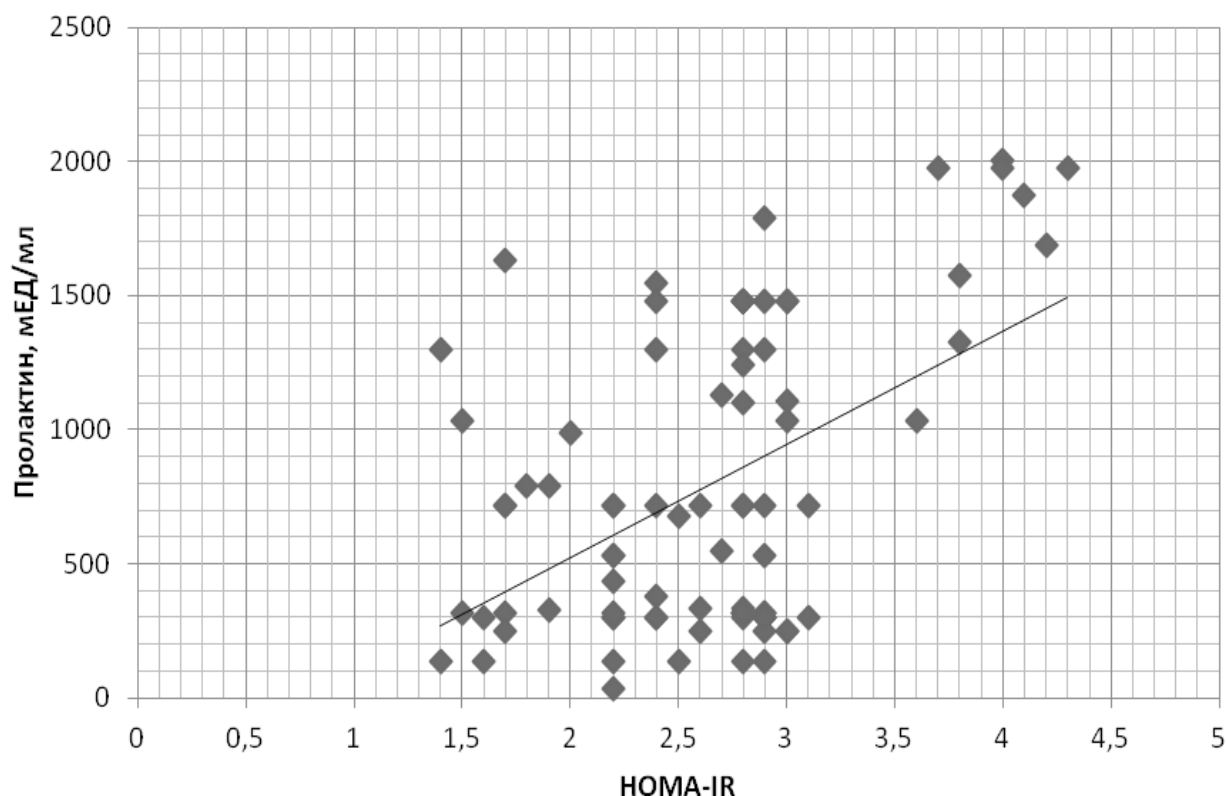


Рис. 2 Корреляция между уровнями пролактина в сыворотке крови и HOMA-R у обследованных пациентов ( $p < 0,001$ )

зе гликемической кривой у обследованных пациентов с гиперпролактинемией и ожирением было отмечено снижение уровня глюкозы натощак на 16,9% среди женщин и 33,3% среди мужчин и через 2 часа после нагрузки — на 34% у женщин и 22,5% у мужчин от исходных значений. Средние показатели исходного и реактивного инсулина в сыворотке крови у пациентов с гиперпролактинемией и ожирением были выше в 2,5 по сравнению с референсными значениями. За время наблюдения у пациентов клинических групп уровень реактивного инсулина достоверно снизился на 71% среди женщин и мужчин (табл. 1). Снижение массы тела среди пациентов на фоне лечения положительно коррелировало со снижением индекса HOMA-IR ( $r=0,74$ ;  $r=0,69$ ,  $p < 0,001$ ) (рис. 2).

Результаты исследований многих авторов указывают на механизмы, через которые пролактин влияет на энергетический баланс, объясняя связь между гиперпролактинемией и расстройствами обмена веществ [5]. Считают, что пролактин модулирует энергетический баланс у человека через действие в центральной нервной системе, увеличивая количество употребляемой пищи, а также индуцирует лептинорезистентность, которая препятствует снижению массы тела и нормализации метаболических нарушений [2].

Высвобождение пролактина гипофизом регулируется допаминергической системой посредством дофаминового рецептора типа 2 (D2R), активация которого ингибирует высвобождение пролактина и регулирует аппетит и энергетический гомеостаз [3; 13]. В эксперименте изучалось генетическое нарушение данного рецептора, приводящее к непереносимости глюкозы с нарушением секреции инсулина [14]. Ряд работ, изучающих влияние психотропных препаратов, блокирующих дофаминовые рецепторы, может привести к увеличению веса и нарушению толерантности к глюкозе [13]. И наоборот, агонисты дофамина улучшают контроль гликемии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа [12]. Известно, что жировая ткань играет основную роль в метаболизме [2]. Выявлено, что пролактин высвобождается пропорционально количеству жировой массы у женщин, страдающих ожирением, и потеря веса у таких субъектов приводила к уменьшению высвобождения гормона в течение 24 часов [9;10]. Макрофаги, полученные из жировой ткани, также способны синтезировать пролактин в ответ на воспаление и высокие концентрации глюкозы [5;15]. Увеличение массы тела и прогрессия ожирения наблюдаются у пациентов с гиперпролактинемией и пролактиномами гипофиза в 70–90% случаев, что может свидетельствовать о влиянии гиперпролактинемии на процессы депонирования жировой ткани [1]. Полученные нами

результаты подтверждают литературные данные о наличии избытка массы тела и ожирения у пациентов с гиперпролактинемией в 59,3% случаев [6]. Своевременно начатое лечение гиперпролактинемии агонистами дофамина приводит к снижению массы тела и нормализации метаболизма углеводов и липидов [7; 11].

Таким образом, ожирение, гипергликемия достоверно влияют на связь между уровнем пролактина в сыворотке и инсулинорезистентностью. Контроль липидного и углеводного обмена на фоне агонистами дофамина необходим для улучшения метаболического профиля у пациентов с патологической гиперпролактинемией.

#### ЛИТЕРАТУРА

- Осипова А.А., Сметник В. П. Избыточная масса тела и абдоминальный тип ожирения у пациенток с опухолевой и неопухолевой формами гиперпролактинемии; влияние терапии парлоделом, норпролаком и достинексом. Проблемы репродукции. 2002. — № 1. — с. 12–17.
- Романцова Т. И. Репродукция и энергетический баланс: интегративная роль пролактина. Ожирение и метаболизм. 2014. — № 1(11). — с. 5–18.
- Ben-Jonathan N., LaPensee C.R., LaPensee E. W. What can we learn from rodents about prolactin in humans? *Endocr Rev.* 2008; 29:1–41.
- Bernabeu I., Casanueva F. F. Metabolic syndrome associated with hyperprolactinemia: a new indication for dopamine agonist treatment? *Endocrine.* 2013; 44 (2): 273–274.
- Bouckenooghe T., Sisino G., Aurientis S. et al. Adipose tissue macrophages (ATM) of obese patients are releasing increased levels of prolactin during an inflammatory challenge: A role for prolactin in diabetes? *Biochim Biophys Acta.* 2014;4:584–593.
- Dos Santos Silva C. M., Barbosa F. R., Lima G. A. et al. BMI and metabolic profile in patients with prolactinoma before and after treatment with dopamine agonists. *Obesity (Silver Spring).* 2011; 19: 800–805.
- Gibson C.D., Karmally W., McMahon D.J. et al. Randomized pilot study of cabergoline, a dopamine receptor agonist: effects on body weight and glucose tolerance in obese adults. *Diabetes Obes Metab.* 2012; 14(4): 335–40.
- Haring R., Friedrich N., Volzke H. et al. Positive association of serum prolactin concentrations with all-cause and cardiovascular mortality. *Eur Heart J.* 2014 May;35 (18):1215–21.
- Kok P., Roelfsema F., Frölich M., Meinders A. E., Pijl H. Prolactin release is enhanced in proportion to excess visceral fat in obese women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:4445–9.
- Kok P., Roelfsema F., Langendonk J. G., de Wit C. C., Frölich M., Burggraaf J. et al. Increased circadian prolactin release is blunted after body weight loss in obese premenopausal women. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2006;290:218–224.
- Korner J., Lo J., Freda P. U. Wardlaw S. L. Treatment with cabergoline is associated with weight loss in patients with hyperprolactinemia. *Obes Res.* 2003; 11(2): 311–312.
- Lamos E.M., Levitt D. L., Munir K. M. A review of dopamine agonist therapy in type 2 diabetes and effects on cardio-metabolic parameters. *Prim Care Diabetes.* 2016; 10:60–5.
- Lopez Vicchi F., Luque G. M., Brie B., Nogueira J. P., Garcia Tornadu I., Becu-Villalobos D. Dopaminergic drugs in type 2 diabetes and glucose homeostasis. *Pharmacol Res.* 2016;109:74–80.
- Petryk A., Fleenor D., Driscoll P., Freemark M. Prolactin induction of insulin gene expression: the roles of glucose and glucose transporter-2. *J Endocrinology.* 2000;164:277–86.
- Reuwer A.Q., van Eijk M., Houttuijn-Bloemendaal F.M. et al. The prolactin receptor is expressed in macrophages within human carotid atherosclerotic plaques: a role for prolactin in atherogenesis? *J Endocrinol.* 2011; 208:107–117.

© Агаян Аревик Андраниковна ( agayan.arevik@mail.ru ), Корнеева Елена Викторовна ( evkorneeva39@rambler.ru ).

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»