

Агаян А.А.¹, Корнеева Е.В.²

Метаболический профиль у пациентов с патологической гиперпролактинемией на фоне лечения агонистами дофамина

1 — БУ ХМАО – Югры «Сургутская клиническая окружная больница», Сургут; 2 — БУ ХМАО - Югры «Сургутский государственный университет», Сургут

Agayan A.A., Korneeva E.V.

Metabolic profile in patients with pathological hyperprolactinemia against the treatment of dopamin agonists

Резюме

Целью работы явилось изучить метаболический профиль у больных с патологической гиперпролактинемией до и после 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. Нормализация уровня пролактина способствовало снижению масса тела (на 29%), улучшению показателей углеводного и липидного обмена, снижению инсулинорезистентности.

Ключевые слова: гиперпролактинемия, ожирение, инсулинорезистентность, дислипидемия, агонисты дофамина

Summary

The aim of the work was to study the metabolic profile in patients with pathological hyperprolactinemia before and after treatment with dopamine agonists. We examined 86 patients with the syndrome of pathological hyperprolactinemia at the age of 34.2 ± 2.7 years. It was revealed that 59.3% are overweight and obesity. 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. Normalization of prolactin levels provides minimal body weight (by 29%), improves carbohydrate and lipid metabolism, and reduces insulin resistance.

Keywords: hyperprolactinemia, obesity, insulin resistance, dyslipidemia, dopamine agonists

Введение

В последние годы накапливаются сведения о том, что, помимо увеличения массы тела, патологическая гиперпролактинемия сопровождается гиперинсулинемией, инсулинорезистентностью, артериальной гипертензией, дислипидемией, нарушением эндотелиальной функции, активацией медленно прогрессирующего воспаления [1; 2].

Пролактин продуцируется не только адипоцитами, но и макрофагами жировой ткани, а также макрофагами атеросклеротических бляшек [1; 2], что ассоциируется с увеличением риска общей смертности и смертности вследствие сердечно-сосудистых заболеваний [3; 4]. Роль пролактина в регуляции энергетического баланса, жирового и углеводного обмена до конца не выяснена. Данные современной литературы относительно влияния повышенного уровня пролактина на состояние липидного и углеводного обмена человека противоречивы. Гиперпролактинемия, ведущая к гипоэстрогении, может вызывать

изменения липидного спектра [5; 6]. Наиболее вероятными причинами увеличения массы тела при гиперпролактинемии являются: орексигенный эффект пролактина (повышение аппетита); изменение содержания других гормонов (снижение уровня эстрогенов, тестостерона, кисспептина); активация адипогенеза, ингибирование липогенеза, изменения выработки и эффектов адипокинов – подавление секреции адипонектина, лептинорезистентность; снижение энергозатрат вследствие нарушения трансдифференциации белых адипоцитов в бурые; снижение дофаминергического тонуса [5; 6].

Цель исследования: изучить метаболический профиль 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

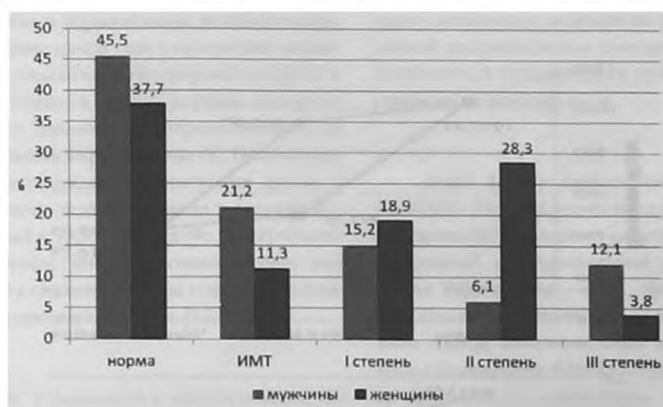


Рис.1. Распространенность ожирения среди пациентов с гиперпролактинемией, (%)

Таблица 1. Антропометрические и лабораторные показатели у пациентов с гиперпролактинемией и ожирением в динамике наблюдения (M ± m)

Параметры	Клиническая группа, женщины n=33		Клиническая группа, мужчины n=18		P<0,05
	Исходно	По окончании лечения	Исходно	По окончании лечения	
ИМТ, кг/м ²	36,81±0,05	26,72±0,03	38,41±0,04	27,29±0,02	0,0478
ОТ, см	92,65±0,05°	81,54±0,07	116,08±0,15	89,3±0,03	0,7013
ОХС, ммоль/л	5,88 ± 0,05	4,26 ± 0,05	5,94 ± 0,04	5,52 ± 0,02	0,0015
ТГ, ммоль/л	2,67 ± 0,03	2,01 ± 0,02	3,68 ± 0,02	2,18 ± 0,03°	0,0123
ХС ЛПВП, ммоль/л	3,38 ± 0,05	2,51 ± 0,05°	3,55 ± 0,05	3,11 ± 0,05	0,0023
ХС ЛПНП, ммоль/л	0,85 ± 0,02	1,03 ± 0,03	0,97 ± 0,02	1,22 ± 0,05	0,0251
Глюкоза в плазме крови натощак, ммоль/л	6,32 ± 0,02	5,56 ± 0,02	6,61 ± 0,05	4,41 ± 0,02	0,0015
Глюкоза в плазме крови через 2 часа после нагрузки, ммоль/л	9,54 ± 0,02	6,3 ± 0,05	8,89 ± 0,02	6,9 ± 0,03	0,0054
Инсулин, натощак, мкЕД/мл	49,8,2 ± 10,92	24,1 ± 0,05	79,9±13,12	29,31±0,05	0,0032
Инсулин, после нагрузки, мкЕД/мл	121,5±11,56°	35,78 ± 5,76	114,5±9,5	33,6 ± 0,05	0,0031
НОМА-IR	15,25 ± 0,05°	3,22 ± 0,04	18,22±0,04	3,02 ± 0,05	0,0017
Пролактин, мЕд/мл	1036,72± 0,15	419,05±0,03	1027,44±0,45	316,75±0,05	0,0045

Примечание: □ P<0,05 – в сравнении между группами

женщин и мужчин в возрасте 29,0 ± 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), триглицериды (ТГ), углеводного обмена (уровень глюкозы натощак, пероральный тест толерантности к глюкозе (ПТТГ), гормональное исследование (пролактин, инсулин, 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 пита-

ния, 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%, среди 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

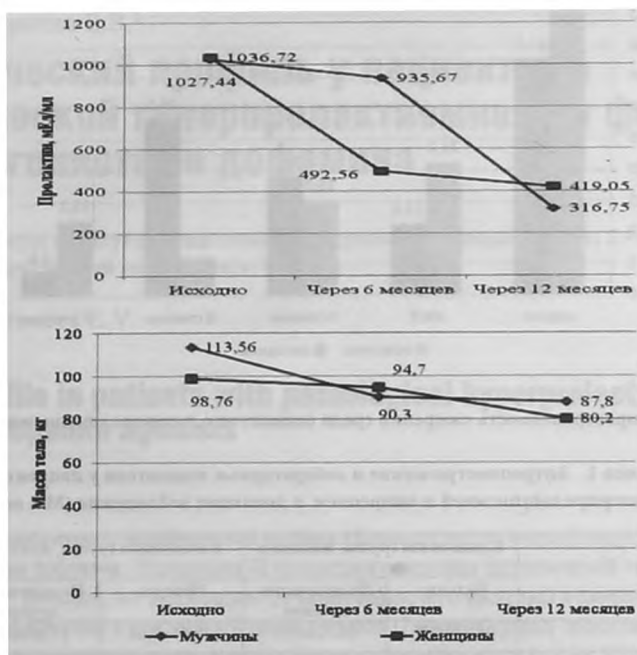


Рис.2. Динамика среднего уровня пролактина и массы тела у пациентов с ожирением на фоне лечения агонистами дофамина.

*А — Средний уровень пролактина у пациентов с ожирением на фоне лечения агонистами дофамина (p=0,05).
Б — Среднее значение массы тела у пациентов с ожирением на фоне лечения агонистами дофамина (p=0,03).*

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 (рис.1).

Результаты антропометрических и лабораторных данных у пациентов с ожирением в динамике наблюдения представлены в таблице 1

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.2).

У пациентов с гиперпролактинемией и ожирением на фоне лечения были отмечены гендерные различия в динамике улучшения показателей липидного фона. Уровень общего ХС в сыворотке крови снизился быстрее у женщин на фоне проводимого лечения, чем у мужчин, по сравнению с повышенным ХС ЛПВП у мужчин была выше, чем у женщин на 15,5%. (табл.1)

На фоне лечения была отмечена также положитель-

ная 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 анализе 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. Снижение массы тела среди пациентов на фоне лечения положительно коррелировало со снижением индекса HOMA-IR (на 67% у женщин и на 72% у мужчин) ($r=0,74$; $r=0,69$, $p<0,001$) (табл.1).

Результаты исследований многих авторов указывают на механизмы, через которые пролактин влияет на энергетический баланс, объясняя связь между гиперпролактинемией и расстройствами обмена веществ [7]. 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. 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 [8]. Полученные нами результаты подтверждают литературные данные о наличии избытка массы тела и ожирения у пациентов с гиперпролактинемией в 59,3% случаев [9; 10; 11]. Своевременно начатое лечение гиперпролактинемии агонистами дофамина приводит к снижению массы тела и нормализации метаболизма углеводов и липидов [12; 13].

Заключение

Таким образом, у пациентов с патологической гиперпролактинемией необходим мониторинг массы тела, а

также липидного и углеводного обмена с целью своевременной профилактики и диагностики заболеваний, ассоциированных с ожирением и приводящих к сердечно-сосудистым осложнениям.■

Агаян Аревик Андраниковна – врач-эндокринолог БУ ХМАО-Югры «Сургутская городская клиническая поликлиника №3», аспирант кафедры внутренних болезней, Сургутский государственный университет, Корнеева Елена Викторовна – к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней, Сургутский государственный университет, Автор, ответственный за переписку — Корнеева Елена Викторовна, 628405 Г.Сургут, Ханты-Мансийского автономного округа-Югры, а/я 196, +79222526867, evkorneeva39@rambler.ru

Литература:

1. 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.
2. Reuwer A.Q., van Eijk M., Houtuijn-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.
3. 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.
4. Arslan M.S., Topaloglu O., Sahin M., Tatal E., Gungunes A., Cakir E., Ozturk I.U., Karbek B., Ucan B., Ginis Z., Cakal E., Ozbek M., Delibasi T. Preclinical atherosclerosis in patients with prolactinoma. *Endocr Pract*. 2014 May;20(5):447-51.
5. Курляндская Р.М., Романцова Т.И. Влияние гиперпролактинемии на основные показатели жирового обмена. *Лечащий врач*. 2004.- № 1. – с. 73–75.
6. Романцова Т.И. Репродукция и энергетический баланс: интегративная роль пролактина. Ожирение и метаболизм. 2014. - №1(11). – с.5-18.
7. Bernabeu I., Casanueva F. F. Metabolic syndrome associated with hyperprolactinemia: a new indication for dopamine agonist treatment? *Endocrine*. 2013; 44 (2): 273–274.
8. 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 достинексам. *Проблемы репродукции*. 2002. - № 1. – с. 12–17.
9. Orbetsova M., Kamenov Z., Orbetsova V. Is there a «metabolic syndrome» in prolactinomas? *Programm and Abstracts of the 10-th Meeting of the Europ Neuroendocrinol Assoc*. 2002: 75.
10. 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.
11. Pereira-Lima J.F.S., Leães C.G.S., Neto F.M.F. et al. Hyperprolactinemia and body weight: prevalence of obesity and overweight in patients with hyperprolactinemia. *Nutr Hosp*. 2015 Nov 1;32(5):2030-7.
12. Korner J., Lo J., Freda P. U. Wardlow S.L. Treatment with cabergoline is associated with weight loss in patients with hyperprolactinemia. *Obes Res*. 2003; 11(2): 311–312.
13. 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.