



Халимова Замира Юсуфовна, Холикова Адлия Омонуллаевна, Халимова Наргиза Юсуфовна
Самаркандский государственный медицинский университет, Республика Узбекистан, г. Самарканд

ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИЯСИ БЎЛГАН АЁЛЛАРДА ЁҒЛАР АЛМАШИНУВИНИНГ БУЗИЛИШИ

Халимова Замира Юсуфовна, Холикова Адлия Омонуллаевна, Халимова Наргиза Юсуфовна
Самарканд давлат тиббиёт университети, Ўзбекистон Республикаси, Самарканд ш.

VIOLATION OF LIPID METABOLISM IN PATIENTS WITH HYPERPROLACTINEMIA

Khalimova Zamira Yusufovna, Kholikova Adlia Omonullaevna, Khalimova Nargiza Yusufovna
Samarkand State Medical University, Republic of Uzbekistan, Samarkand

e-mail: info@sammu.uz

Резюме. Турли тадқиқотларга кўра, бугунги кунга қадар артериал гипертензия, бел айланаси, аорта қаттиқлиги, ўлим ва қонда ПРЛнинг патологик юқори даражаси каби метаболит параметрлар ўртасида алоқа аниқланган. Шу билан бирга, бошқа тадқиқотлар қайтиш жараёнини кўрсатди ПРЛ даражалари ва юрак-қон томир тизимидаги ҳолатлар, юракни ремоделлаш, диабет, метаболит синдром, НОМА индекси ва салбий липид профиллари каби метаболит параметрлар ўртасидаги тескари алоқасини кўрсатди.

Калит сўзлар: гиперпролактинемия, ёғлар алмашинувининг бузилиши, НОМА индекси.

Abstract. According to various studies, to date, a positive relationship has been revealed between such metabolic parameters as increased arterial hypertension, waist circumference, aortic stiffness, mortality and pathologically high levels of PRL in blood serum. Meanwhile, other studies have shown an inverse relationship between serum PRL levels and metabolic parameters such as cardiovascular events, cardiac remodeling, diabetes, metabolic syndrome, HOMA index and unfavorable lipid profiles.

Key words: hyperprolactinemia, lipid metabolism disorder, HOMA index.

Актуальность. Одним из многофункциональных гормонов гипофиза, участвующих в лактации, репродукции, метаболизме, иммунной регуляции является пролактин [1, 2, 3, 5]. Физиологическая гиперпролактинемия (ГПРЛ) наблюдается при беременности, кормлении грудью, физической активности и стрессе [5]. Накопленные экспериментальные данные свидетельствуют о том, что пролактин может стимулировать пролиферацию бета-клеток последующим улучшать секрецию и чувствительность к инсулину [1, 4, 6, 7, 8] Он также выполняет функцию как адипокин для регуляции адипогенеза, липидного обмена и воспаления [1, 5]. Исходя из этого авторы статьи провели изучение углеводного и жирового обмена у женщин с синдромом ГПРЛ получены данные, свидетельствующие о действии высокого уровня пролактина на жировой и углеводный обмен. Отмечен повышенный риск развития фактора инсулинрезистентности и атеросклероза при данном сочетании [23, 24, 25].

По данным проведенных исследований ПРЛ посредством ингибирования выработки адипонектина и IL-6 в жировой ткани оказывает влияние на потребление пищи, увеличение массы тела и резистентность к инсулину, что может привести к сахарному диабету 2 типа [9, 10]. Некоторые исследования выявили положительную связь между такими метаболическими параметрами, как повышенная артериальная гипертензия, окружность талии, жесткость аорты, смертность с патологически высокими уровнями ПРЛ в сыворотке [11, 12, 13, 14]. Кроме того, было показано, что агонисты дофамина, эффективно улучшают чувствительность к инсулину и бромкриптин был одобрен для лечения сахарного диабета 2 типа в Соединенных Штатах [15, 21, 22, 28]. Следовательно, связь между уровнями ПРЛ в сыворотке и показателями метаболизма при ГПРЛ требует дальнейшей оценки.

Цель исследования: целью настоящей работы изучить у женщин с синдромом гиперпро-

лактинемии метаболизм жирового и углеводного обмена.

Материалы и методы. Были исследованы 110 женщин с синдромом гиперпролактинемии, возраст которых составлял в среднем $31,5 \pm 1,5$ лет. В контрольную группу входили 25 здоровых женщин, их средний возраст составило $31,7 \pm 1,6$ лет. В эту группу были введены женщины, которые не имели никаких жалоб, как на соматическую патологию и так на патологию эндокринной системы.

Всем исследуемым осуществлялись антропометрические, клинические, биохимические методы обследования. А гормональный статус оценивался определением уровня ряда гормонов как пролактин, фолликулостимулирующий гормон (ФСГ), лютеинизирующий гормон (ЛГ), тестостерон (Т), эстридиол (Э-2) и тиреотропный гормон (ТТГ). Определение уровня гормонов осуществлялось с помощью ИХЛА и ИФА методов.

Антропометрические методы исследования включали в себя определение роста, веса и степени ожирения, который оценивается по классификации ВОЗ (1997), расчет индекса массы тела (ИМТ = вес (кг) / рост (м²).

По содержанию уровня HbA1C и глюкозы крови натощак в плазме крови оценивался углеводный обмен. А инсулинорезистентность оценивали по показателю индекса НОМА-IR. Это соотношение глюкозы в крови натощак и уровень ба-

зального инсулина, в норме который составляет до 2,77 (20).

А метаболизм липидного обмена оценивался по уровню общего холестерина, липопротеидов низкой и очень низкой плотности, липопротеидов высокой плотности, триглицеридов с дальнейшим определением индекса атерогенности (ИА).

Статистический анализ полученных всех этих результатов было проведено статистическими программами "Statistica 6.0" фирмы «StatSoftInc»(США). Результаты внедрены в виде выборочного среднего и его ошибки ($M \pm m$). Статистически значимые различия оценивались по критериям (ANOVA) Крускала-Уоллиса и Манна – Уитни. Во всех сделанных анализов достоверность принималась значимой при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Антропометрические обследования всех этих женщин с гиперпролактинемией показывает, что 52,7% (58 женщин) имели вес в пределах нормальных значений (табл. 1).

Как видно из табл.1, 56,4 % женщин имели ИМТ больше 25 кг/м², при этом у 29% была выявлена избыточный вес, у 20% пациенток - ожирение I степени, у 7,4% пациенток - ожирение II степени.

Далее нами проводилась определения метаболизм углеводного и липидного обмена в группе больных с гиперпролактинемией и с избыточной массой тела, по сравнению с контрольной группой.

Таблица 1. Показатели ИМТ у пациенток с ГПРЛ

кг/м ²	ИМТ 18-24,9	ИМТ 25-29,9	ИМТ 30-34,9	ИМТ 35-39,9
Количество больных	48 (43,6%)	32 (29,0%)	22 (20%)	8 (7,4%)

Таблица 2. Данные углеводного обмена у женщин с гиперпролактинемией

Показатель	Избыток МТ (n=32)	Ожирение (n=30)	Контрольная группа (n=25)
Гликемия натощак(ммоль/л)	$5,46 \pm 0,3^*$	$6,7 \pm 0,5^*$	$4,4 \pm 1,1$
Инсулин(МКед/мл)	$19,2 \pm 1,3^{***}$	$25,9 \pm 1,5^{***}$	$9,1 \pm 1,2$
HbA1C(%)	$5,5 \pm 0,6$	$5,9 \pm 0,9$	$4,9 \pm 0,2$
Индекс НОМА	$4,2 \pm 0,5^{**}$	$7,8 \pm 1,8^{***}$	$1,6 \pm 0,4$

Примечание: статистическая значимость отличия данных по сравнению с контрольной группой: *- $p < 0,05$; * - $p < 0,01$; ** $p < 0,001$

Таблица 3. Данные липидного обмена у женщин с гиперпролактинемией

Показатели	Избыток МТ (n=32)	Ожирение (n=30)	Контрольная группа (n=25)
Холестерин, ммоль/л	$5,4 \pm 0,4^*$	$5,6 \pm 0,3^*$	$4,4 \pm 0,3$
ЛПНП, ммоль/л	$3,7 \pm 0,5^{***}$	$4,1 \pm 0,8^{***}$	$2,2 \pm 0,2$
ЛПОНП, ммоль/л	$0,9 \pm 0,03$	$1,1 \pm 0,02$	$0,65 \pm 0,03$
ЛПВП, ммоль/л	$1,1 \pm 0,002^*$	$0,91 \pm 0,003^{**}$	$1,5 \pm 0,05$
ТГ, ммоль/л	$3,8 \pm 0,3^{***}$	$3,1 \pm 0,6^{***}$	$1,2 \pm 0,1$
ИА	$4,1 \pm 0,3^*$	$4,7 \pm 0,7^{**}$	$2,1 \pm 0,2$

Примечание : статистический критерий отличия уровней по сравнению с группой контроля: *- $p < 0,05$; * - $p < 0,01$; ** $p < 0,001$

Углеводный обмен оценивался по уровням гликемии натощак, инсулина и гликированного гемоглобина и а также по индексу НОМА (табл. 2).

Как указали результаты, в группе пациенток с ГПРЛ и избыточной массой тела были установлены достоверно повышенные уровни глюкозы натощак ($5,46 \pm 0,3$ ммоль/л, $p < 0,05$) и HbA1C ($5,5 \pm 0,6\%$), по сравнению с контрольной группой. Средний уровень инсулина у женщин с ГПРЛ и избыточной массой тела, также достоверно превосходило по сравнению с контрольной группой ($19,2 \pm 1,3$, мкЕд/мл, $p < 0,001$). Расчёт индекса НОМА показал достоверное его повышение у пациенток с ГПРЛ, имеющих избыточный вес ($4,2 \pm 0,5$, $p < 0,001$) и ожирение ($7,8 \pm 1,8$, $p < 0,001$), что свидетельствует о наличии инсулинорезистентности у обследуемых пациенток с ГПРЛ.

Исследование липидного обмена показало, что у пациенток с ГПРЛ и с ИМТ $25,0 \text{ кг/м}^2$, были выявлены изменения липидного спектра (табл. 3).

Видно из таблицы 3 что, у женщин с ГПРЛ, имеющих избыточную массу тела или ожирение в сыворотке крови были выявлены высокие уровни общего холестерина ($1 \text{ гр}-5,4 \pm 0,4$ ммоль/л, $p < 0,05$; $2 \text{ гр}-5,6 \pm 0,3$ ммоль/л, $p < 0,05$) и триглицеридов ($1 \text{ гр}-3,8 \pm 0,3$ ммоль/л, $p < 0,001$; $2 \text{ гр}-3,1 \pm 0,6$ ммоль/л, $p < 0,001$), по сравнению с группой контроля. Уровень липопротеидов высокой плотности были обоснованно понижены у обследуемых женщин, с избыточным весом ($1,1 \pm 0,002$, ммоль/л, $p < 0,05$) и ожирением по сравнению с группой контроля ($0,91 \pm 0,003$, ммоль/л, $p < 0,01$).

Исследование этих данных липидного спектра, как ЛПОНП и ЛПНП, указывает на высокий их уровень у $16,9\%$ больных с ожирением и избыточным весом, по сравнению с контрольной группой.

Исследование коэффициента атерогенности в обследуемых группах выдвинуло его самоочевидное увеличение у пациенток с избыточной массой тела ($4,1 \pm 0,3$, $p < 0,05$) и ожирением ($4,7 \pm 0,7$, $p < 0,05$).

Таким образом, результаты проведенных исследований показали, что:

- $56,4\%$ пациентки с ГПРЛ имели ИМТ выше 25 кг/м^2 , при этом у 29% была выявлена избыточная масса тела, у 20% - ожирение I степени, $7,4\%$ - ожирение II степени;

- у женщин с ГПРЛ были выявлены нарушения обмена углеводного в виде нарушения гликемии натощак, повышения уровня гликированного гемоглобина, инсулина и индекса НОМА;

- у женщин с ГПРЛ, которые обладают избыточную массу тела или ожирение у них в сыворотке крови были обнаружены повышенные показатели общего холестерина и триглицеридов.

Заключение: Полученные сведения подтверждают о действии повышенного уровня пролактина на метаболизм жирового и углеводного обмена. Установлен фактор инсулинорезистентности и высокий риск возникновения атеросклероза при данном сочетании.

Литература:

1. Абдувакилов Ж. У., Ризаев Ж. А. Особенности течения воспалительных заболеваний пародонта при метаболическом синдроме // Вісник проблем біології і медицини. – 2018. – Т. 1. – №. 2 (144). – С. 353-355.
2. Зейнитдинова З. А., Ризаев Ж. А., Орипов Ф. С. Степень цитологического поражения эпителия слизистой оболочки щеки при COVID-19 // Журнал биомедицины и практики. – 2022. – Т. 7. – №. 2.
3. Ризаев Ж. А. и др. Значение коморбидных состояний в развитии хронической сердечной недостаточности у больных пожилого и старческого возраста // Достижения науки и образования. – 2022. – №. 1 (81). – С. 75-79.
4. Sejkova P, Fojtikova M, Cerna M (2009) Immunomodulatory role of prolactin in diabetes development. *Autoimmun Rev* 9:23–27
5. Ben-Jonathan N, Hugo ER, Brandebourg TD, LaPensee CR (2006) Focus on prolactin as a metabolic hormone. *Trends Endocrinol Metab* 17:110–116
6. Terra LF, Garay-Malpartida MH, Wailemann RA, Sogayar MC, Labriola L (2011) Recombinant human prolactin promotes human beta cell survival via inhibition of extrinsic and intrinsic apoptosis pathways. *Diabetologia* 54:1388–1397
7. Ruiz-Herrera X, de Los Rios EA, Diaz JM et al (2017) Prolactin promotes adipose tissue fitness and insulin sensitivity in obese males. *Endocrinology* 158:56–68
8. Yu J, Xiao F, Zhang Q et al (2013) PRLR regulates hepatic insulin sensitivity in mice via STAT5. *Diabetes* 62:3103–3113
9. Association between serum prolactin levels and insulin resistance in non-diabetic men/ Makoto Daimon¹ *, Aya Kamba¹, Hiroshi Murakami¹ et all, PLOS ONE | <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0175204> April 6, 2017
10. Ben-Jonathan N, LaPensee CR, LaPensee EW. What can we learn from rodents about prolactin in humans? *Endocr Rev.* 2008; 29:1–41. <https://doi.org/10.1210/er.2007-0017> PMID: 18057139
11. Zhang L, Curhan GC, Forman JP. Plasma prolactin level and risk of incident hypertension in postmenopausal women. *J Hypertens.* 2010; 28:1400–5.

12. Georgiopoulos GA, Stamatelopoulos KS, Lambrinou I, Lykka M, Kyrkou K, Rizos D, et al. Prolactin and preclinical atherosclerosis in menopausal women with cardiovascular risk factors. *Hypertension*. 2009; 54:98–105.
13. Haring R, Friedrich N, Vo̅lzke H, Vasan RS, Felix SB, Do̅rr M, et al. Positive association of serum prolactin concentrations with all-cause and cardiovascular mortality. *Eur Heart J*. 2014; 35:1215–21.
14. Friedrich N, Rosskopf D, Brabant G, Vo̅lzke H, Nauck M, Wallaschofski H. Associations of anthropometric parameters with serum TSH, prolactin, IGF-I, and testosterone levels: results of the study of Association between serum PRL levels and insulin resistance in non-diabetic men health in Pomerania (SHIP). *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2010; 118:266–73.
15. Lamos EM, Levitt DL, Munir KM. A review of dopamine agonist therapy in type 2 diabetes and effects on cardio-metabolic parameters. *Prim Care Diabetes*. 2016; 10:60–5.
16. Corona G, Rastrelli G, Boddi V, Monami M, Melani C, Balzi D, et al. Prolactin levels independently predict major cardiovascular events in patients with erectile dysfunction. *Int J Androl*. 2011; 34:217–24.
17. Haring R, Vo̅lzke H, Vasan RS, Felix SB, Nauck M, Do̅rr M, et al. Sex-specific associations of serum prolactin concentrations with cardiac remodeling: Longitudinal results from the Study of Health Pomerania (SHIP). *Atherosclerosis*. 2012; 221:570–6
18. Takhirovich, D. A., Corners, S. J. A., Shukhratovna, N. G., Shukhratovna, S. G., & Zaynuddinovna, M. G. (2022). COURSE OF COVID-19 IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS. *Web of Scientist: International Scientific Research Journal*, 3(02), 73-76.
19. Nazira, K., Siddikovna, T. G., Davranovna, D. A., Takhirovich, D. A., & Tulkinovich, O. S. (2021). Cardiovascular complications in patients who have had covid on the background of diabetes mellitus 2. *Central Asian Journal of Medical and Natural Science*, 2(3), 37-41.
20. Хамидова, М. Н., И. Ф. Исмадова, Ж. Ш. Бердиев, Г. Ш. Негматова, А. Т. Даминов. "САХАРНЫЙ ДИАБЕТ И COVID-19." *Евразийский журнал медицинских и естественных наук* 2, вып. 13 (2022): 190-204.
21. Balbach L, Wallaschofski H, Vo̅lzke H, Nauck M, Do̅rr M, Haring R. Serum prolactin concentrations as risk factor of metabolic syndrome or type 2 diabetes? *BMC Endocr Disord*. 2013; 13:12.
22. Balbach L, Wallaschofski H, Vo̅lzke H, Nauck M, Do̅rr M, Haring R. Serum prolactin concentrations as risk factor of metabolic syndrome or type 2 diabetes? *BMC Endocr Disord*. 2013; 13:12.
23. Takhirovich, D. A., Corners, S. J. A., Shukhratovna, N. G., Shukhratovna, S. G., & Zaynuddinovna, M. G. (2022). COURSE OF COVID-19 IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS. *Web of Scientist: International Scientific Research Journal*, 3(02), 73-76.
24. Nazira, K., Siddikovna, T. G., Davranovna, D. A., Takhirovich, D. A., & Tulkinovich, O. S. (2021). Cardiovascular complications in patients who have had covid on the background of diabetes mellitus 2. *Central Asian Journal of Medical and Natural Science*, 2(3), 37-41.
25. Хамидова, М. Н., И. Ф. Исмадова, Ж. Ш. Бердиев, Г. Ш. Негматова, А. Т. Даминов. "САХАРНЫЙ ДИАБЕТ И COVID-19." *Eurasian Journal of Medical and Natural Sciences* 2, no. 13 (2022): 190-204.
26. Glinborg D, Altinok M, Mumm H, Buch K, Ravn P, Andersen M. Prolactin is associated with metabolic risk and cortisol in 1007 women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod*. 2014; 29:1773–9.
27. Влияние инсулинорезистентности и нарушений углеводного обмена на течение острого периода инфаркта миокарда/ Л.В.Квиткова [и др.]// *Проблемы эндокринологии*. – 2011. – №2. – С.9-13
28. Ben-Jonathan N., Arbogast L.A., Hyde J.F., neuroendokrin regulation of prolactin release ||*Progneurobiol*.1989.vol/33.p.399-447

НАРУШЕНИЕ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА У ПАЦИЕНТОК С ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИЕЙ

Халимова З.Ю., Холикова А.О., Халимова Н.Ю.

Резюме. По данным различных исследований, на сегодняшний день выявлена положительная взаимосвязь между такими метаболическими параметрами, как высокая артериальная гипертензия, окружность талии, жёсткость аорты, смертность с патологически высокими уровнями пролактина в сыворотке крови. Между тем, другие исследования показали обратную связь между уровнями пролактина в сыворотке и метаболическими параметрами, такими как ремоделирование сердца, сердечно сосудистые события, сахарный диабет, метаболический синдром, плохие показатели индекса НОМА и неблагоприятные липидные профили.

Ключевые слова: гиперпролактинемия, нарушение липидного обмена, индекс НОМА.