

Влияние гиперпролактинемии опухолевого генеза на состояние жирового обмена

Е.И. Марова, Н.Г. Мокрышева, Л.К. Дзеранова, Ю.А. Панков, Ю.М. Кеда

ГУ Эндокринологический научный центр РАМН
(дир. – акад. РАН и РАМН И.И. Дедов), Москва

В связи с широкой распространенностью гиперпролактинемии (ГП) в популяции важным вопросом является изучение ее возможных патологических воздействий. Актуальные проблемы ожирения приводят к необходимости исследовать состояние жирового метаболизма у пациентов с ГП поскольку, по данным ряда авторов, 40-50% пациентов с этой патологией предъявляют жалобы на повышение массы тела [1]. Увеличение индекса массы тела (ИМТ) наблюдается на фоне развития заболевания и регрессирует при нормализации пролактина (ПРЛ) в сыворотке крови на фоне лечения агонистами дофамина [1]. Сведения о влиянии повышенного уровня ПРЛ на показатели жирового обмена противоречивы [2]. Исследования, проводимые в этой области, малочисленны, объяснений имеющихся нарушений жирового обмена при ГП не имеется, что послужило причиной настоящего исследования.

В представленной работе изучены основные показатели жирового обмена у пациенток репродуктивного возраста с ГП опухолевого генеза исходно и на фоне лечения агонистами дофамина.

Материалы и методы

На базе отделения нейроэндокринологии ЭНЦ РАМН обследовано 46 пациенток репродуктивного возраста с пролактинсекретирующими аденомами гипофиза (средний уровень ПРЛ 8149 ± 8142 мЕд/л, ИМТ $26,0 \pm 5,8$ кг/м²), а также 21 женщина группы контроля (с нормальным уровнем ПРЛ, ИМТ $27,0 \pm 15,0$ кг/м²). Все пациентки с ГП после выявления пролактинсекретирующей аденомы гипофиза и проведения первичного обследования получали терапию агонистом дофамина (каберголин) сроком не менее 12 мес. Больные имели обычный рацион питания.

Критериями исключения являлись: уровень ПРЛ менее 1000 мЕд/л; наличие аденомиоза, эндометриоза и других заболеваний, способных вызвать симптоматическую гиперпролактинемия (при уровне пролак-

тина менее 3000 мЕд/л); наличие тяжелых соматических заболеваний почек, печени с развитием недостаточности их функции, повышение активности печеночных ферментов в плазме крови; наличие ревматических заболеваний; наличие заболеваний щитовидной железы с нарушением ее функции; прием препаратов, направленных на изменение веса, наличие астено-депрессивных состояний.

Проводилась оценка менструального цикла, изменения динамики веса, а также соотношение этих показателей с первыми проявлениями основного заболевания.

При первичном осмотре проводили измерение антропологических параметров. С этой целью определялся ИМТ, который характеризует избыток массы тела у взрослых мужчин и женщин, имеющих рост в пределах средних значений (150-185 см) и рассчитывается по формуле: $ИМТ = m / \text{рост}^2$ (кг/м²). При этом ИМТ 18,5-24,9 кг/м² соответствует нормальной массе тела, ИМТ от 25 до 29,9 кг/м² – избыточной массе тела, ИМТ от 30 до 34,9 кг/м² – ожирению I степени, ИМТ от 35 до 39,9 кг/м² – ожирению II степени, ИМТ > 40 кг/м² – ожирению III степени (табл. 1).

Гормональный анализ включал исследования уровня ПРЛ, ЛГ, ФСГ, Э2 в крови исходно и через 12 месяцев лечения, радиоиммунологическим методом в гормональной лаборатории ЭНЦ РАМН под руководством проф. Н.П. Гончарова. Референсные значения: ПРЛ – 90-540 мЕд/л, ЛГ – 3-12 Ед/л, ФСГ – 1,6-6,6 Ед/л, Эстрадиол – 50-620 пмоль/л. Так же в лаборатории молекулярной эндокринологии ЭНЦ РАМН под рук. акад. Ю.А. Панкова иммуно-ферментным методом коммерческими наборами фирмы «Active» Human Leptin Elisa (США) исследовался уровень лептина – исходно и через каждые 3 месяца. Было проведено сравнение полученных результатов с данными обследования контрольной группы, сопоставимой с исследуемой по ИМТ. У данной контрольной группы определялся уровень лептина, что и было принято за нормальное значение.

Таблица 1

ИМТ пациенток с ГП в соответствии с классификацией ожирения (ВОЗ, 1997)

ИМТ (кг/м ²)	Доля от общего числа пациенток	n
Дефицит массы тела (<18,5 кг/м ²)	4%	2
Нормальная масса тела (18,5-24,9 кг/м ²)	44%	24
Избыточная масса тела, (предожирение) (25-29,9 кг/м ²)	26%	14
Ожирение I ст. (30-34,9 кг/м ²)	15%	8
Ожирение II ст. (35-39,9 кг/м ²)	9%	5
Ожирение III ст. (>40 кг/м ²)	2%	1

Взятие крови производилось утром натощак из локтевой вены, при аменорее в любой день, а при наличии менструального цикла — только в период с 5 по 9 день. Образцы плазмы хранились при температуре 20°C.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась при помощи пакета статистических программ Statistica for Windows 5,5 с применением методов вариационной статистики. Все данные представлены в виде средних значений и их стандартного отклонения ($M \pm SD$) с представлением диапазона дисперсии. В случае распределения близкого к нормальному, сравнение средних значений количественных показателей осуществлялось с использованием t-критерия Стьюдента. Достоверным считался уровень значений $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение.

При анализе данных анамнеза было выявлено, что на фоне развития заболевания 68% пациенток с ГП опухолевого генеза имели изменение веса (в среднем на $8,5 \pm 10,0$ кг, за период $10,0 \pm 1,0$ лет). На момент осмотра 52% пациенток с ГП имели ИМТ выше нормы. Как видно из таблицы 1, 0-26% пациентов имели избыточный вес и столько же страдали ожирением I, II или III степени. У 4% пациенток наблюдался дефицит массы тела (табл. 1).

У пациенток с увеличением веса на фоне заболевания наблюдалась достоверная прямая зависимость динамики веса от уровня ПРЛ в сыворотке крови ($p < 0,05$) (рис. 1).

На момент осмотра нарушение менструального цикла различной степени наблюдалось у 91% пациенток с ГП. Аменорея наблюдалась у 67% пациенток. Олиго/опсоменорея имела место в 24%, а в 9% случаев нарушений менструального цикла не наблюдалось.

В нашем исследовании была проанализирована зависимость увеличения ИМТ от состояния менструального цикла, наличия аменореи, степени гипогонадизма и длительности этих нарушений.

По данным проведенного исследования увеличение ИМТ на фоне гиперпролактинемии не коррелировало с нарушением менструального цикла и с уровнем эстрогенов ($p > 0,05$): увеличение ИМТ на фоне заболевания наблюдалось у 68% пациенток с аменореей, у 78% пациенток с опсоменореей и у 80% пациенток с нормальным циклом (рис. 2).

По полученным данным, 59% пациенток с ГП имели достоверно повышенный уровень лептина. Для выявления роли ПРЛ в повышении уровня лептина пациентки были разделены на группы в зависимости от ИМТ. 23 пациентки группы 1 имели нормальный вес — ИМТ = $21,50 \pm 1,92$ кг/м², возраст = $27,8 \pm 6,9$ лет, уровень ПРЛ = $7357,0 \pm 7301,6$ мЕд/л, динамику веса на фоне заболевания = $3,6 \pm 4,0$ кг. Группа 2 была сопоставима с первой по возрасту и уровню ПРЛ и состояла из 23 женщин, имевших избыточный вес, ИМТ = $30,6 \pm 4,7$ кг/м², (возраст = $29,8 \pm 6,5$ лет; ПРЛ = 8941 ± 8999 мЕд/л, динамика веса на фоне заболевания медиана составила $13,4 \pm 13,1$ кг). Для каждой группы был подобран контроль медианы с нормальным уровнем ПРЛ, соотношенная по ИМТ с целью исключения различий, связанных с этим показателем (контроль А: ИМТ = $22,0 \pm 6,3$ кг/м², лептин = $12,2 \pm 10,4$ нг/мл, $n=10$), (контроль В: ИМТ = $31,2 \pm 11,3$ кг/м², лептин = $27,0 \pm 19,9$ нг/мл, $n=11$).

В ходе исследования выявлено достоверное повышение уровня лептина относительно контроля, сопоставленного по ИМТ у 65% пациенток с избыточным

Таблица 2

Характеристика пациенток с ГП в сравнении с контролем

Показатель	Группа 1 (n=23) M±SD	Контроль А (n=11) M±SD	Группа 2 (n=23) M±SD	Контроль В (n=10) M±SD	P (1-2)
Возраст (лет)	$27,8 \pm 6,9$	$27 \pm 6,3$	$29,8 \pm 6,5$	$28 \pm 6,6$	$> 0,05$
ИМТ исходно (кг/м ²)	$21,5 \pm 1,9$	$22 \pm 6,3$	$30,6 \pm 4,7$	$31,2 \pm 11,3$	$< 0,05$
ИМТ через 12 мес. (кг/м ²)	$20,4 \pm 2$		$27,7 \pm 3,4$		$< 0,05$
ПРЛ исходно (мЕд/л)	$7357 \pm 7301^*$	332 ± 237	$8941 \pm 8999^*$	$430 \pm 152,6$	$> 0,05$
Динамика веса на фоне заболевания (кг)	$3,6 \pm 4$		$13,4 \pm 13,$		$< 0,05$
Лептин исходно (нг/мл)	$17 \pm 14,6$	$12,2 \pm 10,4$	$45,2 \pm 23^*$	$27 \pm 19,9$	$< 0,05$
Лептин через 12 мес. (нг/мл)	14 ± 2		$17 \pm 2,3$		$> 0,05$

* Достоверное отличие от контрольного значения

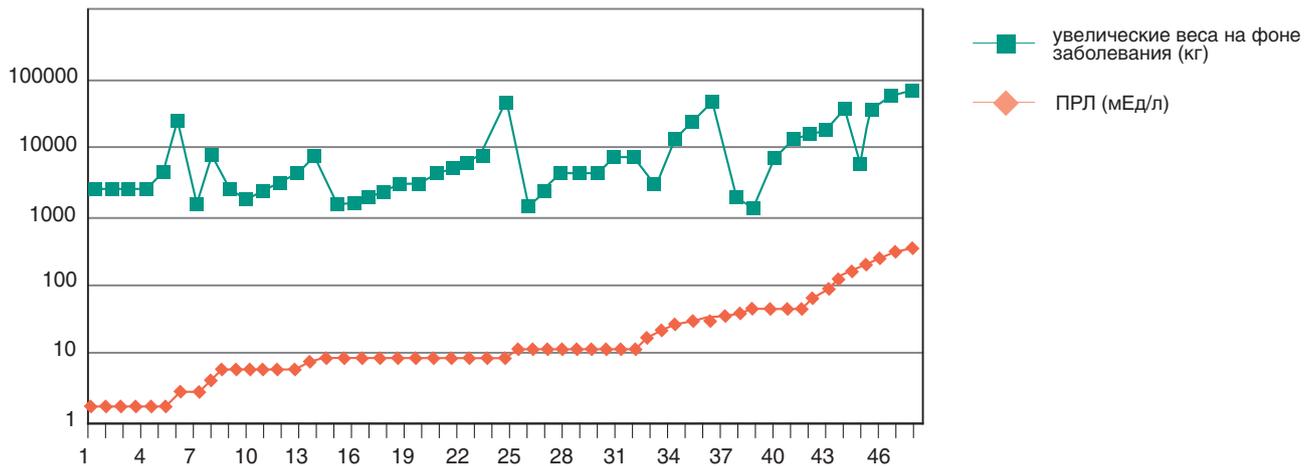


Рис. 1. Динамика веса пациенток с гиперпролактинемией на фоне заболевания в зависимости от уровня ПРЛ ($p < 0,05$)

весом, и у 52% пациенток с нормальным ИМТ ($p < 0,05$) (рис. 3). При этом в контрольной группе здоровых женщин с нормальным ИМТ повышение уровня лептина наблюдалось только в 18% случаев ($n=2$), что достоверно реже, хотя достоверная прямая корреляция уровня лептина с уровнем ПРЛ была выявлена только у пациенток с избыточным весом ($\kappa=0,728$; $p < 0,001$) (табл. 4).

Все пациентки с избыточным весом имели достоверную обратную связь уровня лептина с уровнем эстрадиола ($\kappa=-0,61$; $p < 0,05$), что подтверждает влияние гипогонадизма в развитии нарушений жирового обмена на фоне ГП. Выявлялась прямая зависимость уровня лептина от динамики веса на фоне заболевания ($\kappa=0,58$, $p < 0,05$) (табл. 4).

При анализе динамических данных выявлено, что в течение 12 месяцев лечения агонистами дофамина у пациенток с ГП наблюдается снижение ИМТ в среднем на 7%. Все это сопровождалось достоверным изменением уровня лептина до нормальных значений

($p < 0,05$). Нормализация уровня лептина относительно соответствующей контрольной группы наблюдалась не только у пациенток с избыточным весом (группа 2), но и у женщин с нормальным ИМТ (группа 1) (на -60% и на -22% соответственно). У пациенток с ИМТ менее 19 кг/м², которые имели исходно низкий уровень лептина, содержание лептина в сыворотке крови через 6 месяцев терапии увеличилось в пределах нормальных значений на +100% (рис. 4).

По данным динамического наблюдения имелась достоверная прямая зависимость между исходным уровнем лептина и динамикой ИМТ пациенток на фоне 12 месяцев лечения агонистами дофамина ($\kappa=0,52$; $p < 0,05$) (рис. 5). Это позволяет предположить, что исследование уровня лептина у пациенток с ГП до начала лечения может иметь определенное значение для оценки эффективности лечения агонистами дофамина в отношении нормализации веса.

Анализ данных исследования липидного спектра крови показал, что ГП встречается в 78% случаев ги-

Таблица 3

Характеристика пациенток с ГП, имеющих повышенный уровень лептина в сравнении с контролем

Показатель	Группа 1 (n=12) M±SD	Контроль А (n=11) M±SD	Группа 2 (n=15) M±SD	Контроль В (n=10) M±SD	P (A-B)
ИМТ (кг/м ²)	22±0,4	22±2	31±1,3	31,2±3,4	<0,05
ПРЛ (мЕд/л)	9248±2397*	332±75	8992±2069*	430±46	>0,05
Динамика веса на фоне заболевания (кг)	4,8±1,3		16,9±3,7		<0,05
Лептин (нг/мл)	26,3±8*	12,2±3,3	58±18*	27±6	<0,05
Лептин через 6 месяцев (нг/мл)	14±6,4		17,6±3		<0,05
Лептин через 12 месяцев (нг/мл)	9±2,8		10±4,5		<0,05

* - значимость различий с контролем ($p < 0,05$)

Таблица 4

Коэффициенты корреляции между уровнем лептина пациенток с различными ИМТ и клинико-гормональными показателями

	Прл	ИМТ	Динамика веса	Э2
Лептин (группа 1)	0,065	0,23	0,3	-0,34
Лептин (группа 2)	0,728 *	0,24	0,58*	-0,61*

* - $p < 0,05$

Таблица 5

Распределение пациенток с гиперпролактинемией по типу нарушения липидного спектра крови

Тип гиперлипидемии	Количество случаев % (n) N=46
Изолированное ↑ холестерина	10% (4)
IV 14% (6)	
IIA	42% (20)
IIВ	6% (2)
V	6% (2)

перпролактинемии опухолевого генеза, причем, согласно классификации ВОЗ, наиболее часто наблюдалась гиперлипидемия IIA класса (42%), характеризующаяся повышением уровня холестерина (ХС) и ЛПНП. Данные представлены в таблице 5.

Характеристика липидного спектра крови в сравнении с контрольной группой женщин с избыточным весом (ИМТ $27,0 \pm 1,6$ кг/м²) представлена в таблице 6.

По полученным данным, у 64% пациенток с ГП уровень ХС превышал верхнюю границу нормы в среднем на 19%, у 42% пациенток уровень ХС-ЛПНП превышал верхнюю границу нормы на 13 %, что свидетельствует о высоком риске развития атеросклеротических нарушений. В 66% случаев наблюдалось увеличение отношения количества холестерина в атерогенной фракции липопротеидов к его количеству в антиатерогенных липопротеидах. При этом индекс атерогенности превышал норму более чем на 40%. При сравнении средних величин пациенток с ГП и контрольной группы получено превышение уровня ХС в группе с ГП на 14%, уровня ХС-ЛПНП на 12,5 %, атерогенного потенциала крови на 25%. Это свидетельствует о достоверно большем атерогенном эффекте ГП ($p < 0,05$).

Уровень триглицеридов в 20% случаев превышал верхнюю границу нормы на 32% ($p < 0,05$). При этом, сопоставление полученных данных с группой контроля показало достоверное повышение уровня триглицеридов в сыворотке крови пациенток с ГП при срав-

нении с группой здоровых женщин с избыточным весом на 77%. Зависимости каких-либо исследованных нами показателей липидного спектра крови от уровня Э2, ЛГ, ФСГ не выявлено. В ранних работах по исследованию биологического действия ПРЛ, было показано, что у птиц ПРЛ активизирует действие липопротеинлипазы в адипоцитах, а по данным Machida T. и соавторов у млекопитающих ПРЛ активизирует липопротеинлипазу печени [3,5].

При анализе состояния липидного спектра крови на фоне лечения ГП препаратами агонистов дофамина выявлена 100% нормализация всех имеющихся нарушений уже через 6 месяцев терапии (табл. 4). Наблюдалось достоверное антиатерогенное действие проводимой терапии, выражавшееся в снижении уровня общего ХС (-20%) за счет достоверного снижения содержания ХС-ЛПНП (-25%) ($p < 0,05$) и наличия тенденции к повышению уровня ХС-ЛПВП (+10%). Подтверждением данного эффекта служит достоверная нормализация коэффициента атерогенности, который снижился на 21% через 6 месяцев лечения и на 31% через 12 месяцев лечения.

Значительным положительным моментом является достоверная нормализация уровня триглицеридов (-32%) ($p < 0,05$).

Таким образом, у большинства пациенток с ГП опухолевого генеза выявлено нарушение липидного спек-

Таблица 6

Динамическая характеристика липидного спектра крови пациенток с гиперпролактинемией в сравнении с контрольной группой здоровых женщин с повышенным ИМТ

Показатель (моль/л)	Границы нормы (n=13) M± SD	Данные контрольной группы (n=46)M±SD	Данные пациенток с ГП (n=46) M± SD	Группа с ГП через 12 мес.	P с контр.
ИМТ		27±1,6	26,3±6	24±0,4	P>0,05
Холестерин	3,3-5,2	4,9±0,6	5,57±1,7	4,4±2**	P>0,05
Триглицериды	0,45 – 1,86	0,7±0,5	1,24±0,6	0,82±0,4**	P<0,05
ХС-ЛПВП	0,7 – 2,61	1,4±0,9	1,3±0,024	1,43±0,6	P>0,05
ХС-ЛПНП	0 – 3,9	3,2±0,8	3,6±0,88	2,7±0,6**	P>0,05
ИА(ХС-ЛПВП)/ЛПВП	<3	2,8±1	3,5±2,5	2,4±1,3**	P<0,05

тра крови с развитием атерогенной гиперлипидемии, а на фоне лечения основного заболевания агонистами дофамина наблюдалась нормализация всех имеющихся нарушений.

В результате, представленные нами данные свидетельствуют о достоверном влиянии повышенного уровня ПРЛ на жировой обмен, что может осуществляться как посредством центрального, так и периферического влияния. Наличие центрального пути подтверждается данными об экспрессии рецепторов к ПРЛ в различных ядрах гипоталамуса и экспериментальными данными Noel MB, Sauve D и Woodside B. об изменении пищевого поведения и увеличения веса подопытных животных при интрацеребровентрикулярном введении ПРЛ без изменения продукции эстрогенов [9, 10, 11, 12]. Эти данные позволяют предположить возможность участия в регуляции нейропептидов, модулирующих пищевое поведение [6]. Периферический путь влияния ГП на жировой обмен возможен посредством прямого воздействия на специфические рецепторы ПРЛ клеток жировой ткани и печени, а также посредством подавления продукции эстрогенов [8,13]. По данным Ling C. и Billig H. ПРЛ оказывает стимулирующее влияние на преадипоциты, активизируя их дифференцировку и метаболические процессы в адипоцитах [4]. Все эти изменения достоверно коррелируют со степенью увеличения продукции ПРЛ. Увеличение количества жировой ткани и ее активности приводит к достоверному увеличению продукции лептина [7,13]. Также ГП об-

ладает достоверным атерогенным влиянием на липидный спектр крови. При нормализации уровня ПРЛ на фоне лечения агонистами дофамина наблюдается снижение уровня лептина, нормализация липидного спектра крови.

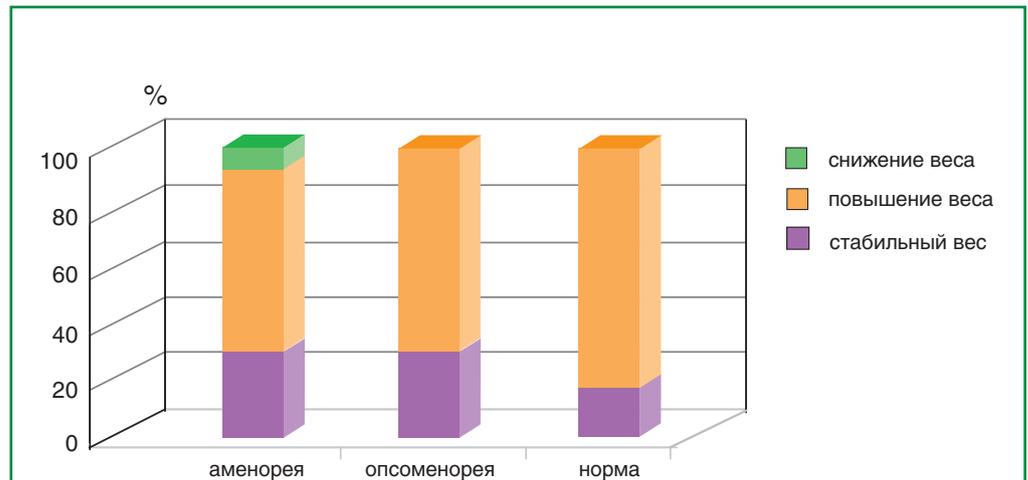


Рис. 2. Динамика веса пациенток с гиперпролактинемией в зависимости от состояния менструального цикла

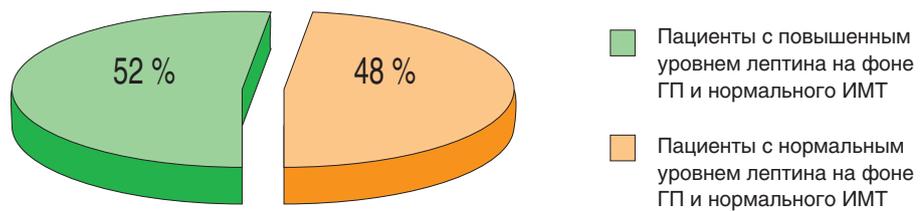


Рис. 3. Распределение пациенток с гиперпролактинемией, имеющих нормальный ИМТ в зависимости от уровня лептина

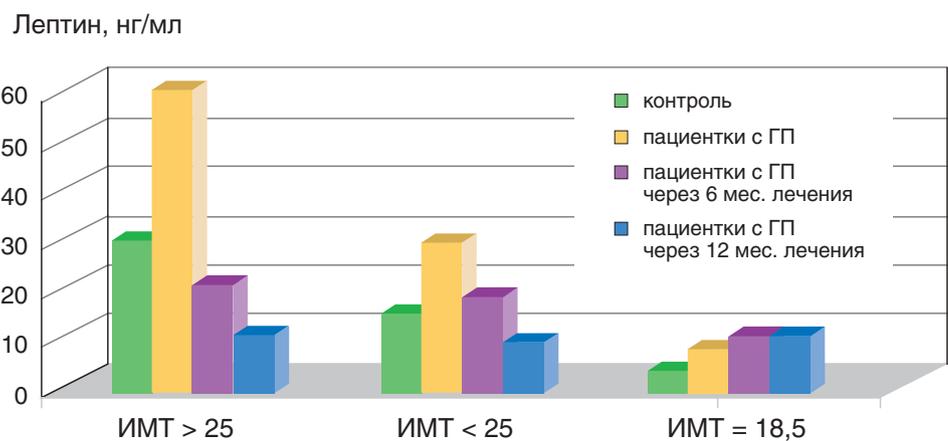


Рис. 4. Динамика уровня лептина пациенток с гиперпролактинемией на фоне терапии агонистами дофамина в зависимости от исходного ИМТ (p<0,05)

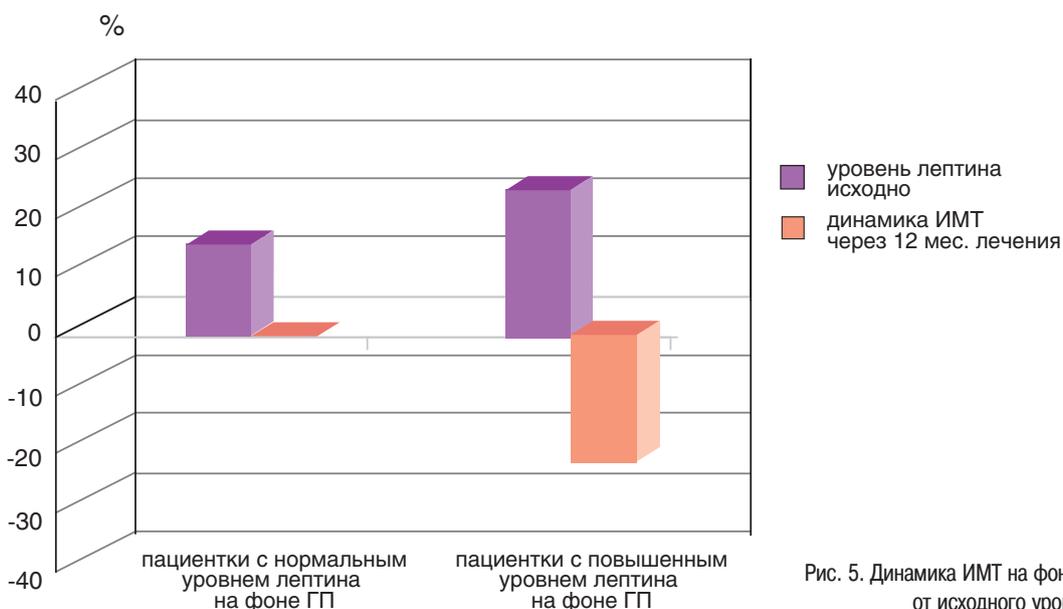


Рис. 5. Динамика ИМТ на фоне лечения в зависимости от исходного уровня лептина ($p < 0,05$)

Выводы

1. У обследованных пациенток с ГП опухолевого генеза выявлено достоверное нарушение жирового обмена. В 68% случаев, независимо от состояния менструального цикла и степени гипогонадизма, обнаружено увеличение ИМТ на фоне заболевания.
2. В 58% случаев ГП сопровождалась достоверным повышением уровня лептина, как у пациенток с избыточным весом, так и у пациенток с нормальным ИМТ. В группе с избыточным весом наблюдалась достоверная зависимость уровня лептина от уровня ПРЛ и эстрадиола.
3. Пациентки с ГП, независимо от ИМТ и состояния менструального цикла, являются группой риска по развитию атеросклеротических нарушений, так как в 78% случаев заболевания наблюдалось развитие гиперлипидемии ПА, либо IV класса и повышение индекса атерогенности.
4. При нормализации уровня ПРЛ на фоне терапии агонистами дофамина наблюдалось снижение ИМТ, нормализация уровня лептина и липидного спектра крови.

1. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Романцова Т.И. «Синдром гиперпролактинемии» Тверь: «Триада», 2004 – 304с.
2. Fahy U., Hopton M.I. et al.// The lipoprotein profile of women with hyperprolactinemic amenorrhea.// Hum Reprod - 1999.-V.14. - N.2. - P.285 - 287.
3. Gerardo-Gettens T, Moore BJ, Stern JS, Horwitz BA. Prolactin stimulates food intake in a dose-dependent manner. Am J Physiol. 1989 Jan;256(1 Pt 2):R276-80.
4. Ling C, Billig H. PRL receptor-mediated effects in female mouse adipocytes: PRL induces suppressors of cytokine signaling expression and suppresses insulin-induced leptin production in adipocytes in vitro. Endocrinology. 2001 Nov;142(11):4880-90.
5. Machida T., Taga M., Minaguchi H. Effect of prolactin (PRL) on lipoprotein lipase (LPL) activity in the rat fetal liver. Asia Oceania J Obstet Gynecol 1990. 16:261 – 265.
6. MohanKumar PS; MohanKumar SM; Arbogast L; Quadri SK; Voogt JLP. Soc. Effects of chronic hyperprolactinemia on tuberoinfundibular dopaminergic neurons. Exp Biol Med, 217(4):461-5 1998 Apr
7. Morash B. et al. Leptin gene expression in the brain and pituitary gland. Endocrinology. 1999. Vol.140 - No. 12 – 5995 – 5998
8. Motta M, Accornero P, Baratta M. Leptin and prolactin modulate the expression of SOCS-1 in association with interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha in mammary cells: a role in differentiated secretory epithelium. Regul Pept. 2004 Sep 15;121(1-3):163-70.
9. Noel MB, Woodside B. Effects of systemic and central prolactin injections on food intake, weight gain, and estrous cyclicity in female rats. Physiol Behav. 1993 Jul;54(1):151-4.
10. Popovic V, Damjanovic S, Dieguez C, Casanueva FF. Leptin and the pituitary. Pituitary. 2001 Jan-Apr;4(1-2):7-14.
11. Sauve D, Woodside B. Neuroanatomical specificity of prolactin-induced hyperphagia in virgin female rats. Brain Res 2000 Jun 23;868(2):306-14
12. Sauve D, Woodside B. The effect of central administration of prolactin on food intake in virgin female rats is dose-dependent, occurs in the absence of ovarian hormones and the latency to onset varies with feeding regimen. Brain Res. 1996 Aug 5;729(1):75-81.
13. Thierry Thomas et al. Leptin acts on human marrow stromal cells to enhance differentiation to osteoblasts and to inhibit differentiation to adipocytes. Endocrinology. 1999. Vol.140 - No.4 – 1630 – 1637.