



TASHKENT MEDICAL ACADEMY

100 TMA
ANNIVERSARY



Journal of Educational and Scientific Medicine



Issue 5 | 2025



OAK.UZ

Google Scholar

Science Education Commission of the Cabinet
Ministry of the Republic of Uzbekistan

ISSN: 2181-3175

HYPERPROLACTINEMIA AS AN INDEPENDENT FACTOR OF INSULIN RESISTANCE.

Tashkent Pediatric Medical Institute

Department of Endocrinology and Pediatric Endocrinology

Qurbonov Doniyor Baxtiyor oghli

Ismoilova Sevinch Murodbek qizi

Abstract

Hyperprolactinemia is a common endocrine pathology characterized by chronically elevated prolactin levels in the blood and is now increasingly recognized as an independent factor in the development of insulin resistance. This review analyzes data from recent studies on the impact of hyperprolactinemia on carbohydrate and lipid metabolism and examines potential mechanisms of insulin resistance formation in the absence of classical metabolic disorders. Special attention is given to the direct effects of prolactin on body weight, lipid profile, glucose homeostasis, and insulin secretion. Clinical research results are presented, confirming the presence of insulin resistance in patients with hyperprolactinemia, even with normal body weight and in the absence of overt inflammatory syndrome. The role of prolactin as a potential marker of primary insulin resistance and its significance in the differential diagnosis of metabolic disorders are substantiated.

Keywords: hyperprolactinemia, insulin resistance, prolactin, metabolic syndrome, polycystic ovary syndrome.

ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИЯ КАК НЕЗАВИСИМЫЙ ФАКТОР ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ.

Ташкентский Педиатрический Медицинский Институт

Кафедра эндокринологии и детской эндокринологии

Қурбонов Дониёр Бахтиёр ўғли

Исмоилова Севинч Муродбек қизи

Аннотация

Гиперпролактинемия — частая эндокринная патология, характеризующаяся хронически повышенным уровнем пролактина в крови, — всё чаще рассматривается как независимый фактор развития инсулинорезистентности. В данном обзоре анализируются данные современных исследований о влиянии гиперпролактинемии на углеводный и липидный обмен, а также обсуждаются возможные механизмы формирования инсулинорезистентности в отсутствие классических метаболических нарушений. Особое внимание уделено прямым эффектам пролактина на массу тела, липидный профиль, гомеостаз глюкозы и секрецию инсулина. Представлены результаты клинических исследований, подтверждающие наличие инсулинорезистентности у пациентов с гиперпролактинемией при нормальной массе тела и без выраженного воспалительного синдрома. Обоснована роль пролактина как потенциального маркера первичной инсулинорезистентности и его значение в дифференциальной диагностике метаболических нарушений.

Ключевые слова: гиперпролактинемия, инсулинорезистентность, пролактин, метаболический синдром, поликистоз яичников.

Giperprolaktinemiya insulinrezistentlikning mustaqil omili sifatida.

Toshkent Pediatriya Tibbiyot Instituti

Endokrinologiya va bolalar endokrinologiyasi kafedrası

Qurbonov Doniyor Baxtiyor o'g'li

Ismoilova Sevinch Murodbek qizi

Annotatsiya

Giperprolaktinemiya - qon ichida prolaktin darajasining doimiy oshishi bilan xarakterlangan keng tarqalgan endokrin kasallik bo'lib, bu hozirda insulinrezistentlikning mustaqil rivojlanish omili sifatida ko'rib chiqilmoqda. Ushbu sharhda

giperprolaktinemiya va uning uglevod va lipid almashinuvi, shuningdek, klassik metabolik buzilishlarsiz IR (insulinrezistentlikning) shakllanishiga ta'sirini o'rganish bo'yicha zamonaviy tadqiqotlar natijalari tahlil qilinadi. Prolaktinning tana massasi, lipid profili, glikozaning gomeostazisi va insulin sekretsiyasiga bo'lgan to'g'ridan-to'g'ri ta'sirlariga alohida e'tibor qaratiladi. Giperprolaktinemiya bilan kasallangan bemorlarda, normal tana massasi va aniq yallig'lanish sindromi bo'lmasdan IR mavjudligini tasdiqlovchi klinik tadqiqotlar natijalari taqdim etiladi. Prolaktinning birlamchi IR potentsial markeri sifatidagi roli va uning metabolik buzilishlarni farqlo'vchi tashxisidagi ahamiyati asoslanadi.

Kalit so'zlar: giperprolaktinemiya, insulinrezistentlik, prolaktin, metabolik sindrom, polikistik tuxumdond sindromi.

Введение

Гиперпролактинемия, характеризующаяся стойким избыточным содержанием пролактина в крови, является весьма распространенной патологией. Гиперпролактинемия встречается у 0,4% населения в целом и у 9-17% женщин с репродуктивными заболеваниями. Это состояние сопровождается инсулинорезистентностью, которая также остается важнейшей проблемой современного здравоохранения. Распространенность ИП (инсулинорезистентности) растет особенно в развивающихся странах и среди молодежи, и по разным данным составляет от 20 до 40% в разных популяциях [1,2,]. Как известно, инсулинорезистентность рассматривается как ключевой компонент метаболического синдрома, ожирения, сахарного диабета 2 типа и синдрома поликистозных яичников (СПКЯ). Однако в последние годы всё большее внимание привлекает роль гиперпролактинемии как потенциального независимого фактора формирования ИП, даже в отсутствие классических метаболических нарушений.

Цель обзора. Анализ проведенных исследований в пользу прямого влияния гиперпролактинемии на развитие инсулинорезистентности, а также сравнительный анализ механизмов ИП при гиперпролактинемии и других эндокринных и метаболических состояниях.

Материалы и методы. Для подготовки данного обзора был проведён поиск публикаций в базе данных PubMed с использованием ключевых слов: «гиперпролактинемия», «инсулинорезистентность», «пролактин», «метаболический синдром», «поликистоз яичников». В анализ включались оригинальные исследования, клинические испытания, мета-анализы и обзоры литературы, опубликованные преимущественно за последние 15 лет. При отборе учитывались работы, посвящённые оценке влияния пролактина на углеводный и липидный обмен, а также исследования, в которых рассматривалась связь между гиперпролактинемией и развитием инсулинорезистентности независимо от массы тела и наличия других метаболических нарушений. Особое внимание уделялось работам, в которых применялись стандартизированные методы оценки чувствительности к инсулину, такие как индексы HOMA-IR и HOMA-B.

Механизмы действия пролактина на метаболизм

Пролактин, вырабатываемый лактотрофными клетками передней доли гипофиза, в основном участвует в регуляции молока у женщин после родов и играет непосредственную роль в развитии молочных желез у женщин. Также известна роль пролактина в регуляции репродуктивной системы: ингибирование овуляции и сперматогенеза. Однако сейчас активно обсуждается плеiotропные эффекты пролактина на организм. Пролактин оказывает влияние на иммунный ответ, водно-электролитный баланс, психологическое состояние. Рецепторы к пролактину обнаруживаются не только в молочных железах, яичниках, но и в таких тканях, как тимусе, селезенке, коже, матке, ЦНС, также в поджелудочной железе, печени, мышцах и жировой ткани [3]. Кроме того, избыток пролактина в крови может сопровождаться нарушениями метаболического профиля, особенно в части липидного и углеводного обмена.

Влияние на массу тела

Независимо от характера гиперпролактинемии, хронический избыток пролактина ассоциируется с повышением аппетита и увеличением веса, что приводит к ожирению [4,5,6]. У пациентов увеличение потребления пищи связывают с функциональным блоком дофаминергического тонуса, вызванного переизбытком пролактина в крови [7,8,9]. В своих исследованиях Y.Greenman сравнивал показатели массы тела у пациентов с неактивными аденомами гипофиза и пролактиномами. Они обнаружили значительное увеличение массы тела у пациентов с гиперпролактинемией по сравнению с контрольной группой (93 ± 3.4 кг и 78 ± 2.7 кг соответственно). Также после терапии, направленной на снижении концентрации пролактина, уменьшение массы тела отмечалось у 17 пациентов из 42 [10]. Кроме того, Baptista при оценке индекса массы тела (ИМТ) у пациентов с гиперпролактинемией, после антипсихотических препаратов выявил слабую прямую корреляционную связь между увеличением массы тела и повышением концентрации пролактина в крови [11].

Влияние на липидный обмен

Одновременно с влиянием пролактина на массу тела представляет интерес его влияние на липидный состав крови. Нарушение липидного профиля часто наблюдается у людей с избытком пролактина. Так, в своих работах Nazir. A и Heshmati обнаружили повышение уровня общего холестерина, ЛПНП и триглицеридов у пациентов с пролактиномами, а также слабую обратную корреляцию между уровнем пролактина и концентрацией ЛПВП [12,13].

А в исследовании Posawetz et al. (2021) была обнаружена нормализация концентрации ЛПНП и общего холестерина, после лечения каберголином лиц с микро- и макропролактиномами [14].

Влияние на углеводный обмен

Избыток пролактина в организме может способствовать развитию нарушений в метаболизме глюкозы и инсулина снижая, таким образом, чувствительность периферических тканей к глюкозе. Также повышение уровня пролактина может ассоциироваться с гипертрофией и пролиферацией В-клеток поджелудочной железы. Исследования *in vitro* показали повышенную секрецию пролактина и пролиферацию В-клеток при воздействии пролактина на изолированные островки панкреатической железы. Физиологическая гиперпролактинемия при беременности у грызунов увеличивает секрецию инсулина клетками поджелудочной железы [15]. Как у грызунов, так и у человека пролактин увеличивает пролиферацию В-клеток, транскрипцию гена инсулина и индуцированную глюкозой секрецию инсулина [16,17]. Проведенные наблюдения показывают, что пролактин оказывает как глюкозозависимое, так и глюкозозависимое влияние на экспрессию генов инсулина [18]. Было высказано предположение, что пролактин может действовать как регулятор чувствительности к инсулину и метаболического гомеостаза в жировой ткани. При формировании резистентности к инсулину следует учитывать роль повышенной продукции цитокинов, таких как TNF- α , а также сниженной выработки адипонектина.

В исследованиях Anurag Tripathi продемонстрировано, что пролактин индуцирует продукцию TNF- α в макрофагах *in vivo* [19]. В научных работах Louise Nilsson отмечается ингибирующий эффект пролактина на секрецию адипонектина в жировой ткани человека *in vitro* и у мышей *in vivo* [20]. Увеличение концентрации TNF- α и подавленная секреция адипонектина в совокупности проявляется повышением уровней свободных жирных кислот и внутриклеточных липидов. Результатом всех этих процессов является снижение активности инсулиновых рецепторов и экспрессии GLUT4.

Независимый эффект пролактина на инсулинорезистентность

Несмотря на описанные выше общие метаболические эффекты пролактина, существуют исследования, где отмечается его изолированная роль в развитии инсулинорезистентности при отсутствии выраженных обменных нарушений. Так, цель исследований Tuzcu A. заключалась в определении изменений чувствительности к инсулину у женщин с гиперпролактинемией, не страдающих ожирением. Для этого были отобраны 30 женщин в возрасте 17-44 лет с диагностированной гиперпролактинемией, но без ожирения и 30 здоровых, не страдающих ожирением женщин фертильного возраста (18-39 лет). Поскольку ожирение само по себе приводит к инсулинорезистентности, в настоящее исследование не были включены лица с избыточным весом тела. Средний уровень пролактина в контрольной группе составил 13.8 ± 5.3 , а в основной- 84.5 ± 51.1 . У женщин были измерены антропометрические характеристики, а также показатели липидного профиля. Статистически значимых различий по этим показателям не были выявлены между женщинами с гиперпролактинемией и здоровыми женщинами. Для оценки чувствительности тканей к инсулину и функции β -клеток поджелудочной железы были рассчитаны показатели НОМА-S и НОМА-B с помощью компьютерных программ НОМА и SIGMA. Среднее значение индекса НОМА-(%B) у лиц с гиперпролактинемией составил 121 ± 49 , а у здоровых женщин - 84 ± 38 . Средние показатели индекса НОМА-(%S) составили 56 ± 39 и 105 ± 55 для основной и контрольной групп соответственно. Поэтому, из этого исследования следует сделать вывод, что инсулинорезистентность у лиц с гиперпролактинемией несвязана с фактором ожирения [21].

Сходное исследование было проведено и при оценке инсулинорезистентности у пациенток с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ) [22]. В исследование были включены пациенты без ожирения. Было показано, что НОМА в группе с СПКЯ выше, чем в группе контроля. Затем, пациенты с СПКЯ были разделены на подгруппы в зависимости от уровня пролактина-Pr в сыворотке крови ($Pr < 24$, $Pr > 24$ и $Pr = 24$ нг/мл). Отмечалось, что инсулинорезистентность (согласно индексу НОМА) у пациенток с СПКЯ и гиперпролактинемией статистически значимо выше, чем у пациенток с СПКЯ и нормальным уровнем пролактина. Не было выявлено разницы по уровню гонадотропинов, андрогенов, индексу свободного тестостерона между группами. Таким образом, полученные данные позволяют предположить, что гиперпролактинемия может играть патогенетическую роль в развитии инсулинорезистентности при СПКЯ, по крайней мере частично, и не является исключительно вторичным феноменом.

Кроме того, в перекрестном исследовании с использованием многофакторного регрессионного анализа были изучены связи между уровнями пролактина в сыворотке крови и показателями оценки гомеостатической модели (НОМА), отражающими метаболизм глюкозы в физиологических условиях. Для этого исследования из 441 мужчин были отобраны 370 мужчин в возрасте $52,0 \pm 14,8$ лет, не страдающих сахарным диабетом. Диабет был диагностирован по критериям Японского диабетологического общества (2010): глюкоза натощак ≥ 126 мг/дл или $HbA1c \geq 6.5\%$, а также при наличии сахароснижающей терапии. В заключение, было установлено, что связь между уровнями пролактина в сыворотке крови и НОМА-R у мужчин положительная. Эти данные указывают на то, что более высокие уровни пролактина в сыворотке крови, по-видимому, связаны с резистентностью к инсулину у мужчин в этой популяции японцев, не страдающих диабетом [23]. Клинические данные подтверждают, что, у пациентов,

получавших бромокриптин, была обнаружена слабая прямая корреляция между процентным изменением чувствительности к инсулину и процентным снижением уровня PRL и дозы бромокриптина во время эугликемической гиперинсулинемической терапии [4]. У пациентов, длительно получавших каберголин в дозах >0,5 мг/неделю, сообщалось о значительном снижении уровня инсулина натощак и HOMA-IR без влияния на изменения массы тела и ИМТ [25].

Заключение

В отличие от ИР при ожирении или СПКЯ, где ключевым триггером является воспаление и избыток висцерального жира, при гиперпролактинемии ИР - развивается на фоне нормальных уровней лептина, ИМТ и без гиперцитокинемии. Это позволяет отнести её к категории первичной инсулинорезистентности, и использовать пролактин как дифференциальный маркер у пациентов с необъяснённой ИР и нормальной массой тела. Клинические данные подтверждают эти механизмы: у людей с нормальным ИМТ и без других признаков метаболического синдрома выявляется выраженная ИР, нормализующаяся после лечения агонистами дофамина.

Литература

1. Анварова Ш.А., Шукуров Ф.И., Туламетова Ш.А. Инновационные методы решения проблемы женского бесплодия, ассоциированного с эндокринными нарушениями. Акушерство, Гинекология и Репродукция. 2024;18(5):706-719. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2024.514>
2. Liu, Y., Daviglus, M. L., Loria, C. M., Colangelo, L. A., Spring, B., Moller, A. C., ... & Lloyd-Jones, D. M. (2010). Healthy lifestyle through young adulthood and the presence of low cardiovascular disease risk profile in middle age: The CARDIA study. *Journal of the American College of Cardiology*, 55(12), 1318–1325. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.08.075>
3. Šebeková, K., Gurecká, R., Krajčovičová, L., Nagyová, A., Štvrtinová, V., & Šebek, J. (2021). Prevalence of insulin resistance and its association with cardiometabolic risk factors in Slovak adolescents: A cross-sectional study. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(2), 658. <https://doi.org/10.3390/ijerph18020658>
4. Gorvin C. M. (2015). The prolactin receptor: Diverse and emerging roles in pathophysiology. *Journal of clinical & translational endocrinology*, 2(3), 85–91. <https://doi.org/10.1016/j.jcte.2015.05.001>
5. Baptista, T., Lacruz, A., de Mendoza, S., Mendoza Guillén, J. M., Silvera, R., Angeles, F., et al. (2000). Body weight gain after administration of antipsychotic drugs: Correlation with leptin, insulin and reproductive hormones. *Pharmacopsychiatry*, 33(3), 81–88. <https://doi.org/10.1055/s-2000-8451>
6. Doknic, M., Pekic, S., Zarkovic, M., Medic-Stojanoska, M., Dieguez, C., Casanueva, F., et al. (2002). Dopaminergic tone and obesity: An insight from prolactinomas treated with bromocriptine. *European Journal of Endocrinology*, 147(1), 77–84. <https://doi.org/10.1530/eje.0.1470077>
7. Greenman, Y., Tordjman, K., & Stern, N. (1998). Increased body weight associated with prolactin secreting pituitary adenomas: Weight loss with normalization of prolactin levels. *Clinical Endocrinology (Oxford)*, 48(5), 547–553. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2265.1998.00403.x>
8. Brandebourg, T., Hugo, E., & Ben-Jonathan, N. (2007). Adipocyte prolactin: Regulation of release and putative functions. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 9(4), 464–476. <https://doi.org/10.1111/j.1463-1326.2006.00671.x>
9. Strader, A. D., & Buntin, J. D. (2003). Changes in agouti-related peptide during the ring dove breeding cycle in relation to prolactin and parental hyperphagia. *Journal of Neuroendocrinology*, 15(11), 1046–1053. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2826.2003.01092.x>
10. Bina, K. G., & Cincotta, A. H. (2000). Dopaminergic agonists normalize elevated hypothalamic neuropeptide Y and corticotropin-releasing hormone, body weight gain, and hyperglycemia in ob/ob mice. *Neuroendocrinology*, 71(1), 68–78. <https://doi.org/10.1159/000054522>
11. Greenman, Y., Tordjman, K., & Stern, N. (1998). Increased body weight associated with prolactin secreting pituitary adenomas: Weight loss with normalization of prolactin levels. *Clinical Endocrinology (Oxford)*, 48(5), 547–553. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2265.1998.00403.x>
12. Baptista, T., Lacruz, A., Meza, T., Contreras, Q., Delgado, C., Mejias, M. A., & Hernández, L. (2001). Antipsychotic drugs and obesity: Is prolactin involved? *The Canadian Journal of Psychiatry*, 46(9), 829–834. <https://doi.org/10.1177/070674370104600906>
13. Pala, N. A., Laway, B. A., Misgar, R. A., & Dar, R. A. (2015). Metabolic abnormalities in patients with prolactinoma: Response to treatment with cabergoline. *Diabetology & Metabolic Syndrome*, 7, 99. <https://doi.org/10.1186/s13098-015-0094-4>
14. Heshmati, H. M., Turpin, G., & de Gennes, J. L. (1987). Chronic hyperprolactinemia and plasma lipids in women. *Klinische Wochenschrift*, 65(11), 516–519. <https://doi.org/10.1007/BF01721038>

Schwetz, V., Librizzi, R., Trummer, C., Theiler, G., Stiegler, C., Pieber, T. R., Obermayer-Pietsch, B., & Pilz, S. (2017). Treatment of hyperprolactinaemia reduces total cholesterol and LDL in patients with prolactinomas. *Metabolic Brain Disease*, 32(1), 155–161. <https://doi.org/10.1007/s11011-016-9882-2>

15. Weinhaus, A. J., Stout, L. E., Bhagroo, N. V., Brelje, T. C., & Sorenson, R. L. (2007). Regulation of glucokinase in pancreatic islets by prolactin: A mechanism for increasing glucose-stimulated insulin secretion during pregnancy. *Journal of Endocrinology*, 193, 367–381. <https://doi.org/10.1677/JOE-07-0043>

16. Auriemma, R. S., De Alcubierre, D., Pirchio, R., et al. (2019). Glucose abnormalities associated with prolactin secreting pituitary adenomas. *Frontiers in Endocrinology*, 10, 327. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00327>
Fleenor, D. E., & Freemark, M. (2001). Prolactin induction of insulin gene transcription: Roles of glucose and signal transducer and activator of transcription 5. *Endocrinology*, 142(7), 2805–2810. <https://doi.org/10.1210/endo.142.7.8267>

Petryk, A., Fleenor, D., Driscoll, P., et al. (2000). Prolactin induction of insulin gene expression: The roles of glucose and glucose transporter-2. *Journal of Endocrinology*, 164(3), 277–286. <https://doi.org/10.1677/joe.0.1640277>

17. Tripathi, A., & Sodhi, A. (2008). Prolactin-induced production of cytokines in macrophages in vitro involves JAK/STAT and JNK MAPK pathways. *International Immunology*, 20(3), 327–336. <https://doi.org/10.1093/intimm/dxm145>

18. Nilsson, L., Binart, N., Bohlooly-Y, M., Bramnert, M., Egecioglu, E., Kindblom, J., Kelly, P. A., Kopchick, J. J., Ormandy, C. J., Ling, C., & Billig, H. (2005). Prolactin and growth hormone regulate adiponectin secretion and receptor expression in adipose tissue. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 331(4), 1120–1126. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2005.04.026>

19. Tuzcu, A., Yalaki, S., Arikan, S., et al. (2003). Insulin sensitivity and hyperprolactinemia. *Journal of Endocrinological Investigation*, 26(4), 341–346. <https://doi.org/10.1007/BF03345182>

20. Bahceci, M., Tuzcu, A., Bahceci, S., & Tuzcu, S. (2003). Is hyperprolactinemia associated with insulin resistance in non-obese patients with polycystic ovary syndrome? *Journal of Endocrinological Investigation*, 26(7), 655–659.

21. Daimon, M., Kamba, A., Murakami, H., Mizushiri, S., Osonoi, S., Yamaichi, M., Matsuki, K., Sato, E., Tanabe, J., Takayasu, S., Matsushashi, Y., Yanagimachi, M., Terui, K., Kageyama, K., Tokuda, I., & Takahashi, I. (2017). Association between serum prolactin levels and insulin resistance in non-diabetic men. *PLOS ONE*, 12(4), e0175204. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0175204>

22. Berinder, K., Nystrom, T., Hoybye, C., Hall, K., & Hulting, A. L. (2011). Insulin sensitivity and lipid profile in prolactinoma patients before and after normalization of prolactin by dopamine agonist therapy. *Pituitary*, 14, 199–207. <https://doi.org/10.1007/s11102-010-0277-9>

23. Auriemma, R. S., Granieri, L., Galdiero, M., Simeoli, C., Perone, Y., Vitale, P., et al. (2013). Effect of cabergoline on metabolism in prolactinomas. *Neuroendocrinology*, 98, 299–310. <https://doi.org/10.1159/000357810>