Sveučilište u Zagrebu

Medicinski fakultet

**Sara Šundalić**

**HIPERPROLAKTINEMIJA – RIZIK ZA RAZVOJ METABOLIČKOG SINDROMA**

Zagreb, 2014.

Ovaj rad je izrađen na Zavodu za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma Kliničkog bolničkog centra „Sestre milosrdnice“ pod vodstvom prof. dr. sc. Milana Vrkljana i predan je na natječaj za dodjelu Rektorove nagrade u akademskoj godini 2013./2014.

**Popis i objašnjenje kratica**

**ACTH** = adrenocorticotropic hormone (adrenokortikotropni hormon)

**ALT** = alanine transaminase (alanin transaminaza)

**AST** = aspartate transaminase (aspartat transaminaza)

**BMI** = body mass index (indeks tjelesne mase)

**CRP** = C-reactive protein (C reaktivni protein)

**FSH** = follicle-stimulating hormone (folikulostimulirajući hormon)

**GH** = growth hormone (hormon rasta)

**GnRH** = gonadotropin-releasing hormone (gonadotropin oslobađajući hormon)

**GUK** = glukoza u krvi

**HDL** = high density lipoprotein (lipoprotein velike gustoće)

**IDF** = International Diabetes Federation (Međunarodna dijabetološka federacija)

**IGF-1** = insulin-like growth factor-1 (inzulinu slični faktor rasta 1)

**LDL** = low density lipoprotein (lipoprotein male gustoće)

**LH** = luteinizing hormone (luteinizacijski hormon)

**MRI** =magnetic resonance imaging (magnetna rezonancija)

**PRL** = prolactin (prolaktin)

**T3** = triiodothyronine (trijodtironin)

**T4** = thyroxine (tiroksin)

**TRH** = thyrotropin-releasing hormone (tirotropin oslobađajući hormon)

**TSH** = thyroid-stimulating hormone (tireotropni stimulirajući hormon)

**Sadržaj rada**

1. **Uvod 1**
	1. Hiperprolaktinemija i prolaktinom 1
	2. Metabolički sindrom 1
	3. Dosadašnja istraživanja 2
2. **Hipoteza 3**
3. **Opći cilj i specifični ciljevi rada 4**

3.1. Opći cilj 4

3.2. Specifični ciljevi 4

1. **Ispitanici i metode 5**

4.1. Ispitanici 5

4.2. Metode 5

4.3. Statistička obrada 7

1. **Rezultati 8**
2. **Rasprava 12**
3. **Zaključci 16**

7.1. Doprinos znanosti16

1. **Zahvale 17**
2. **Popis literature 18**
3. **Sažetak 20**
4. **Summary 22**

**1. Uvod**

Dosad je utvrđeno kako prolaktin sudjeluje u oko 300 različitih procesa u kralježnjaka (1). Tako se osim dobro poznatog utjecaja na spolne hormone i laktaciju, nalaze i podatci o ulozi u imunološkom sustavu gdje potiče humoralnu i staničnu imunost, u živčanom sustavu gdje djeluje kao vrsta neurotansmitera i ima određeni analgetički učinak (1). Prolaktin je, prema tome, i hormon stresa (2). Sama činjenica kako ima brojne učinke navodi na pretpostavku da njegov višak, hiperprolaktinemija, dovodi do brojnih poremećaja, a ne samo do poremećaja spolne funkcije, u žena poznatog amenoreja-galaktoreja sindroma.

**1.1. Hiperprolaktinemija i prolaktinom**

Hiperprolaktinemija se smatra patološkom, ako je prisutna stalno povišena razina prolaktina u krvi uz odsutnost trudnoće i laktacije. Uzroci su hiperprolaktinemije, osim fizioloških, i neki lijekovi, razarajuće lezije hipotalamusa, tumorski procesi (funkcionalni - hipersekrecija i nefunkcionalni - „fenomen drška“ hipofize), primarna hipotireoza, kronična renalna insuficijencija, ciroza jetre, hipoglikemija (3), ... U ovom je istraživanju posebna pozornost usmjerena prolaktinomu, najčešćem funkcionalnom tumoru hipofize. Prolaktinomi čine čak 30-35% od ukupnih tumora hipofize (4).

**1.2. Metabolički sindrom**

U početku prozvan sindromom X, ovaj skup simptoma podrazumijeva poremećeno podnošenje glukoze, hipertenziju, dislipidemiju i pretilost (5). Prema IDF-u čak četvrtina odraslih na svijetu ima metabolički sindrom, te ga neki prozivaju „najnovijom svjetskom epidemijom“ (6). Važnost ovog sindroma je u značajno povećanom riziku oboljelih za buduće kardiovaskularne incidente i razvoj dijabetesa tipa 2 (5,6).

**1.3. Dosadašnja istraživanja**

Rezultati nekoliko studija ukazuju kako je hiperprolaktinemija (uzrokovana prolaktinomom) povezana s inzulinskom rezistencijom, hiperinzulinemijom, poremećenim metabolizmom glukoze i lipida, te pretilošću ili povećanom tjelesnom težinom (7, 8, 9, 10, 11, 12). Druge studije dodatno opisuju hiperprolaktinemiju kao proaterotrombotsko stanje (13) koje dovodi do poremećaja mikrocirkulacije i endotelne disfunkcije kao prvog znaka aterosklerotskih događanja (11, 12, 13, 14). Navedene studije uključile su mali broj pacijenata s prolaktinomom, te je većina uspoređivala metabolički status i/ili endotelnu funkciju prije i nakon liječenja dopaminskim agonistima. Bitno je napomenuti kako su korišteni različiti lijekovi (bromokriptin, kabergolin), te kako je za neke od njih (bromokriptin) utvrđeno samostalno djelovanje na metabolizam glukoze (8) što otežava interpretaciju dobivenih rezultata. Dodatno, niti jedna studija nije uzela u obzir koncentracije preostalih hormona adenohipofize i perifernih žlijezda i njihovu moguću povezanost. Epidemiološki gledano nedostaju istraživanja o učestalosti metaboličkog sindroma u bolesnika sa hiperprolaktinemijom (15).

**2. Hipoteza**

Hiperprolaktinemija može dugo ostati neprepoznata, kako u muškaraca tako i u žena reproduktivne dobi, osobito ukoliko klinička slika ne pokazuje sva karakteristična obilježja. Neliječeno, ovo stanje potencira promjene metabolizma, prvenstveno u vidu povećanja inzulinske rezistencije, izmjena lipidnog profila i tjelesne mase te potiče aterosklerotske promjene. Sve više radova ukazuje na metabolička svojstva prolaktina koja su dugo bila zanemarena.

Uzimajući u obzir ta saznanja, pretpostavlja se kako je u bolesnika s neliječenom hiperprolaktinemijom povećan rizik za razvoj metaboličkog sindroma, a samim time dugoročno i za kardiovaskularna oboljenja i razvoj dijabetesa tipa 2.

**3. Opći i specifični ciljevi rada**

**3.1. Opći cilj**

Opći cilj ovog rada je istražiti ulogu hiperprolaktinemije kao zasebnog rizičnog čimbenika za razvoj metaboličkog sindroma, te utvrditi učestalost metaboličkog sindroma u ispitanom uzorku.

**3.2. Specifični ciljevi**

Specifični ciljevi ovog rada uključuju:

* Istražiti povezanost i odnose prolaktina s ostalim hormonim adenohipofize i s hormonima njihovih ciljnih žlijezda.
* Analizirati utjecaj razine prolaktina na lipidogram.
* Analizirati utjecaj razine prolaktina na hepatogram.
* Analizirati utjecaj razine prolaktina na parametre upale.
* Utvrditi postoji li povezanost veličine tumora i razine prolaktina u krvi.
* Utvrditi postoji li povezanost razine prolaktina i odrednica metaboličkog sindroma (BMI, krvni tlak, GUK, HDL, trigliceridi).

**4. Ispitanici i metode**

**4.1. Ispitanici**

Pregledana je elektronska medicinska dokumentacija pacijenata hospitaliziranih u razdoblju od 2010. do 2013. godine u Referentnom centru za kliničku neuroendokrinologiju i bolesti hipofize Ministarstva zdravlja Republike Hrvatske na Zavodu za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma Kliničkog bolničkog centra „Sestre milosrdnice“. Nisu bili uključeni pacijenti koji su prethodno operirali hipofizu, koji su bili na hormonskoj nadomjesnoj terapiji (Cortef, Euthyrox) te oni koji su bili na terapiji dopaminskim agonistima. U istraživanje su uključeni pacijenti (86) s novootkrivenim simptomima hiperprolaktinemije i radiološki utvrđenim tumorom hipofize u kojih je endokrinološkom obradom isključena Cushingova bolest i akromegalija.

**4.2. Metode**

Svim je pacijentima učinjena magnetna rezonancija (MRI) po standardnom protokolu na uređaju od 1,5 T. Nalaze je pregledao isti iskusni neuroradiolog. Dijagnoza prolaktinoma je postavljena u pacijenata s adenomom <1cm (najveći promjer tumora određen MRI) i vrijednosti prolaktina u serumu >70µg/L (mikroadenom) te u pacijenata s adenomom ≥1cm i vrijednosti prolaktina >100µg/L (makroadenom). Ostali bolesnici su okarakterizirani kao nefunkcionalni tumori hipofize.

Također, svim ispitanicima izmjeren je PRL, GH, IGF-1, kortizol u 8h, kortizol u 17h, kortizol u urinu, ACTH, T4, T3, TSH, LH, FSH te dodatno testosteron u muškaraca. Od biokemijskih nalaza svima su utvrđeni: trigliceridi, ukupni kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol, AST, ALT, GUK natašte i CRP. Zabilježeni su sistolički i dijastolički tlak izmjereni prilikom hospitalizacije, te je izračunat BMI.

Kvantitativno mjerenje TSH, T4, T3, IGF-1 i GH učinjeno je kemiluminescentnom metodom (CLIA - chemiluminescent immuno assay) na Imulite-1000 tvrtke Siemens. Njihove referentne vrijednosti redom iznose: TSH 0,4-4,0 mIJ/L, T4 60-165 nmol/L, T3 1,1-2,8 nmol/L, IGF-1 115-420 ng/mL, a GH 0-5 ng/mL.

Kvantitativno mjerenje kortizola, ACTH, LH, FSH i testosterona učinjeno je elektrokemiluminescentnom metodom (ECLIA - electrochemiluminescent immuno assay) na autoanalizatoru Cobase 411 tvrtke Roche Diagnostics Gmbh. Koncentracija kortizola izražena je u nmol/L, ACTH u pmol/L, LH i FSH u IJ/L, a testosterona u nmol/L. Tako je referentni interval za kortizol mjeren u 8h 138 – 800, a za onaj mjeren u 17h 80 – 488. Vrijednosti ACTH iznose <10,1. Referentne vrijednosti LH za muškarce iznosi 1,5 - 5,0 te za žene: folikularna faza 1,9 - 8,0; sredina ciklusa 11,3 - 59,0; luteinska faza 0,8 - 12,6; menopauza 9,0 - 75,0. Dok FSH za muškarce iznosi 1,0 - 10,5; a za žene: folikularna faza 2,4 - 9,3; sredina ciklusa 3,9 - 13,3; luteinska faza 0,6 - 8,0; menopauza 31-134. Testosteron za muškarce je normalan u intervalu 10,5 - 49,0. Kortizol u urinu mjeren je ELISA metodom (ELISA – enzyme-linked immunosorbent assay) s reagensima tvrtke DRG Diagnostics Gmbh, te referentni interval iznosi 54 - 319 nmol/24h.

Kvantitativno mjerenje PRL učinjeno je fluorescentnom metodom DELFIA tvrtke PerkinElmer. Referentne vrijednosti za žene iznose 2,0 - 30,0 μg/L, a za muškarce 2,0 - 20,0 μg/L.

Rutinske biokemijske analize iz seruma (HDL, LDL, ukupni kolesterol, trigliceridi, AST, ALT, GUK i CRP) izvedene su upotrebom originalnih reagensa (Beckman Coulter International S. A.) za sve parametre. Sve su analize izrađene putem analitičkog sustava na automatskom analizatoru AU 2700 (Beckman 40). Njihove referentne vrijednosti iznose: HDL za žene >1,2mmol/l, a za muškarce >1,0mmol/L, LDL 0-3mmol/L, ukupni kolesterol za odrasle <5,0mmol/L, trigliceridi 0-1,7mmol/L, AST za muškarce 11-38 U/L 37°C, te 8-30 U/L 37°C za žene, ALT za muškarce 12-48 U/L 37°C i 10-36 U/L 37°C za žene, GUK natašte 4,4-6,4 mmol/L, te CRP <5,0 mg/L.

Kako postoje nesuglasice oko definiranja metaboličkog sindroma, treba napomenuti kako su za potrebe ovog rada preuzeti kriteriji IDF-a iz 2005. godine. Prema tim kriterijima za dijagnozu metaboličkog sindroma potrebno je utvrditi postojanje centralnog tipa pretilosti (opseg struka ≥94cm za europske muškarce i ≥80cm za europske žene) te dva od navedenih kriterija: povišeni sistolički krvni tlak ≥130 mmHg, ili dijastolički ≥85 mmHg, ili antihipertenziv u terapiji, razine triglicerida ≥1,70 mmol/L ili hipolipemik u terapiji, koncentracije HDL kolesterola <1,03 mmol/L za muškarce odnosno <1,29 mmol/L za žene, te razina glukoze izmjerena natašte ≥5,6 mmol/L ili prethodno dijagnosticiran dijabetes tipa 2 (6).

Također se prema IDF-u BMI kod vrijednosti ≥30 kg/m2 smatra ravnopravnom zamjenom i ne zahtijeva mjerenje struka (6). Ostali su podatci, kao i tadašnja terapija pacijenata, bili dostupni.

**4.3. Statistička obrada**

Sakupljeni podatci podvrgnuti su statističkoj analizi (deskriptivne analize, neparametrijske statističke metode - Spearman rank (ρ) koeficijent korelacije jednosmjernim testom i Mann -Whitney U Test, te kroztabulacije i χ2 test). Kao statistički značajne okarakterizirane su one korelacije s vrijednosti *p*<0,05. Korišteni su *SPSS 13,0 for Windows* i *SigmaStat 3,5*.

**5. Rezultati**

Ispitanici su podijeljeni u dvije skupine (skupina sa prolaktinomom i skupina s nefunkcionalnim tumorom hipofize) zbog prisutnosti nefunkcionalnih tumora, koji su pritiskom na držak hipofize uzrokovali simptome hiperprolaktinemije. Karakteristike ovih dviju skupina pacijenata prikazane su u *Tablici 1*.

*Tablici 1. Usporedba karakteristika skupine pacijenata sa prolaktinomom i skupine s nefunkcionalnim tumorom hipofize (****\**** *- statistički značajne vrijednosti)*

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|   | **Prolaktinom** | **Nefunkcionalni tumor hipofize** | ***p* (Mann-Whitney U Test)** |
|
| **Spol** |  | N |   | N |   |
| muškarci | 34,48% | 10 | 10,53% | 6 |   |
| žene | 65,52% | 19 | 89,47% | 51 |   |
| **Dob** |  | **39**,103 +- 14,378 |   | **35**,667 +- 13,894 |   |
| muškarci |   | 47,2 +- 15,648 |   | 46,5 +- 21,998 |   |
| žene |   | 34,842 +- 11,983 |   | 34,392 +- 12,332 |   |
| **Veličina tumora** |  | **1,415** +- 0,928 |   | **0,972** +- 0,719 | 0,017**\*** |
| muškarci |  | 2,586 +- 0,915 |   | 1,233 +- 0,606 | 0,008**\*** |
| žene |  | 0,984 +- 0,434 |   | 0,936 +- 0,732 | 0,165 |
| **Prolaktin** |  | **483,531** +- 646,913 |   | **30,545** +- 26,004 | <0,001**\*** |
| muškarci |   | 1043,96 +- 830,438 |   | 31,45 +- 32,56 | 0,001**\*** |
| žene |   | 188,568 +- 199,636 |   | 30,435 +- 25,498 | <0,001**\*** |
| **BMI** |  | **29,935** +- 6,886 |   | **24,27** +- 5,84 | 0,002**\*** |
| muškarci |   | 32,2 +- 4,456 |   | 28,825 +- 5,463 | 0,352 |
| žene |   | 28,964 +- 7,635 |   | 23,764 +- 5,728 | 0,017**\*** |
| **Sistolički tlak** |   | **127,8 +- 16,143** |   | **123,804** +- 22,514 | 0,087 |
| muškarci |   | 136,667 +- 16,583 |   | 136,667 +- 28,048 | 0,952 |
| žene |   | 122,813 +- 14,02 |   | 121,875 +- 21,324 | 0,308 |
| **Dijastolički tlak** |   | **81,8 +- 11,446** |   | **80,0** +- 11,155 | 0,34 |
| muškarci |   | 85,556 +- 10,442 |   | 84,167 +- 14,289 | 0,81 |
| žene |   | 79,688 +- 11,757 |   | 79,375 +- 10,693 | 0,806 |
| **Biokemijske analize** |
| **AST** |  | **23,345** +- 16,018 |   | **20,526** +- 7,758 | 0,938 |
| muškarci |   | 32,1 +- 24,808 |   | 23,333 +- 4,844 | 1 |
| žene |   | 18,737 +- 5,141 |   | 20,196 +- 8,0 | 0,307 |
| **ALT** |  | **28,034** +- 36,669 |   | **21,298** +- 15,313 | 0,728 |
| muškarci |   | 47 +- 57,723 |   | 22,667 +- 7,607 | 0,957 |
| žene |   | 18,053 +- 10,982 |   | 21,137 +- 16,019 | 0,401 |
| **GUK** |   | **5,143 +- 0,568** |   | **5,587** +- 1,749 | 0,955 |
| muškarci |   | 5,390 +- 0,671 |   | 5,133 +- 0,7 | 0,3 |
| žene |   | 5,006 +- 0,467 |   | 5,642 +- 1,831 | 0,537 |
| **CRP** |   | **3,342 +- 2,761** |   | **2,137** +- 3,29 | 0,004**\*** |
| muškarci |   | 3,825 +- 3,291 |   | 4,25 +- 5,542 | 0,662 |
| žene |   | 3,1 +- 2,540 |   | 1,856 +- 2,849 | 0,02**\*** |
| **Lipidogram** |  |  |  |  |  |
| **LDL** |  | **3,829** +-1,041 |   | **2,967** +- 0,796 | 0,008**\*** |
| muškarci |   | 4,339 +- 0,707 |   | 3,053 +- 1,136 | 0,183 |
| žene |   | 3,554 +- 1,111 |   | 2,957 +- 0,778 | 0,116 |
| **HDL** |  | **1,281** +-0,263 |   | **1,375** +- 0,437 | 0,722 |
| muškarci |   | 1,08 +- 0,211 |   | 1,233 +- 0,474 | 0,833 |
| žene |   | 1,389 +- 0,226 |   | 1,392 +- 0,439 | 0,644 |
| **Ukupni kolesterol** |  | **5,684** +-1,225 |   | **4,944** +- 0,886 | 0,02**\*** |
| muškarci |   | 6,16 +- 0,727 |   | 5,043 +- 1,538 | 0,383 |
| žene |   | 5,446 +- 1,372 |   | 4,932 +- 0,828 | 0,183 |
| **Trigliceridi** |   | **1,712** +- 0,915 |   | **1,461** +- 0,855 | 0,258 |
| muškarci |   | 2,249 +- 1,205 |   | 2,625 +- 0,714 | 0,667 |
| žene |   | 1,424 +- 0,585 |   | 1,364 +- 0,803 | 0,504 |
| **Ostali hormoni** |
| **Kortizol** |  | **471,034** +- 185,764 |   | **519,214** +- 249,435 | 0,519 |
| muškarci |   | 390,7 +- 194,078 |   | 564,333 +- 155,834 | 0,143 |
| žene |   | 513,316 +- 171,389 |   | 513,8 +- 258,997 | 0,742 |
| **ACTH** |  | **12,14** +- 13,551 |   | **8,407** +- 5,408 | 0,234 |
| muškarci |   | 9,443 +- 1,833 |   | 9,592 +- 2,256 | 0,945 |
| žene |   | 13,321 +- 16,22 |   | 8,25 +- 5,695 | 0,436 |
| **T4** |  | **89,421** +- 22,201 |   | **95,242** +- 20,675 | 0,3 |
| muškarci |   | 80,8 +- 27,665 |   | 84,7 +- 21,932 | 0,704 |
| žene |   | 93,958 +- 17,916 |   | 96,482 +- 20,39 | 0,741 |
| **T3** |  | **1,644** +- 0,376 |   | **1,624** +- 0,382 | 0,874 |
| muškarci |   | 1,641 +- 0,382 |   | 1,39 +- 0,492 | 0,303 |
| žene |   | 1,646 +- 0,384 |   | 1,652 +- 0,363 | 0,962 |
| **TSH** |  | **2,385** +- 1,186 |   | **2,232** +- 1,4 | 0,356 |
| muškarci |   | 2,664 +- 1,662 |   | 1,627 +- 0,636 | 0,255 |
| žene |   | 2,237 +- 0,859 |   | 2,303 +- 1,451 | 0,649 |
| **Testosteron** |  | **3,756** +- 3,984 |   | **3,432** +- 4,837 | 0,743 |
| muškarci |   | 5,64 +- 4,547 |   | 11,583 +- 7,272 | 0,045**\*** |
| žene |   |   |   |   |   |
| **Hormon rasta** |   | **0,542** +- 1,13 |   | **1,729** +- 3,404 | 0,021**\*** |
| muškarci |   | 0,374 +- 0,364 |   | 2,529 +- 3,237 | 0,524 |
| žene |   | 0,621 +- 1,355 |   | 1,646 +- 3,443 | 0,026**\*** |
| **IGF-1** |  | **169,856** +- 56,93 |   | **205,191** +- 62,77 | 0,02**\*** |
| muškarci |  | 138,05 +- 54,35 |   | 197,25 +- 45,036 | 0,073 |
| žene |   | 184,824 +- 53,155 |   | 205,985 +- 64,661 | 0,25 |

Zatim su utvrđene statistički značajne korelacije razine prolaktina u serumu i veličine tumora s ostalim izmjerenim parametrima. Ovo je rađeno posebno za svaku od spomenute dvije skupine te za sve ispitanike zajedno. Rezultati su sljedeći:

U skupini pacijenata **s prolaktinomom** nalazi se statistički značajna pozitivna povezanost razine prolaktina u krvi sa sistoličkim tlakom (ρ=0,338, *p*=0,049), dijastoličkim tlakom (ρ=0,433, *p*=0,015), veličinom tumora (ρ=0,819, *p*=0,000), AST (ρ=0,389, *p*=0,019), trigliceridima (ρ=0,448, *p*=0,024), te negativnu povezanost s HDL kolesterolom (ρ= - 0,475, *p*=0,017), T4 (ρ= - 0,456, *p*=0,006), FSH (ρ= - 0,616 , *p*=0,000) i LH (ρ= - 0,531, *p*=0,002).

Analizirajući istu skupinu pacijenata nalazi se statistički značajna pozitivna povezanost veličine tumora sa sistoličkim tlakom (ρ=0,519, *p*=0,006), dijastoličkim tlakom (ρ=0,441, *p*=0,018), razinom prolaktina (ρ=0,819, *p*=0,000), ALT (ρ=0,374, *p*=0,030), granično AST (ρ=0,323, *p*=0,054), ukupnim kolesterolom (ρ=0,470, *p*=0,018), LDL kolesterolom (ρ=0,397, *p*=0,046), trigliceridima (ρ=0,641, *p*=0,002), CRP (ρ=0,396, *p*=0,031), te negativnu povezanost s LH (ρ= - 0,562, *p*=0,002) i FSH (ρ= - 0,713, *p*=0,000).

U skupini pacijenata **s** **nefunkcionalnim tumorom hipofize** nalaze se samo dvije statistički značajne, i to negativne, korelacije razine prolaktina s kortizolom u urinu (ρ= - 0,321, *p*=0,015) i GH (ρ= - 0,247, *p*=0,039).

Ista je skupina pokazala statistički značajne korelacije veličine tumora s dobi (ρ=0,291, *p*=0,020) i razinom TSH (ρ= - 0,237, *p*=0,049).

Kada su analizirani **svi** **ispitanici,** nalaze se ove statistički značajne pozitivne korelacije razine prolaktina u krvi s BMI (ρ=0,235, *p*=0,036), veličinom tumora (ρ=0,343, *p*=0,001), ukupnim kolesterolom (ρ=0,256, *p*=0,040), LDL kolesterolom (ρ=0,293, *p*=0,023), CRP (ρ=0,263, *p*=0,012), te negativne korelacije s kortizolom u urinu (ρ= - 0,257, *p*=0,015), T4 (ρ= - 0,250, *p*=0,011), IGF-1 (ρ= - 0,340, *p*=0,002), GH (ρ= - 0,333, *p*=0,002), LH (ρ= - 0,367, *p*=0,000) i FSH (ρ= - 0,298, *p*=0,004).

Analizirajući sve ispitanike zajedno, nalaze se ove statistički značajne pozitivne korelacije veličine tumora s BMI (ρ=0,291, *p*=0,014), prolaktinom (ρ=0,343, *p*=0,001), AST (ρ=0,238, *p*=0,019), ukupnim kolesterolom (ρ=0,469, *p*=0,001), LDL kolesterolom(ρ=0,472, *p*=0,001), trigliceridima (ρ=0,427, *p*=0,003), CRP (ρ=0,234, *p*=0,027), dobi (ρ=0,283, *p*=0,007), te negativne korelacije s T4 (ρ= - 0,217, *p*=0,030), IGF-1 (ρ= - 0,252, *p*=0,025), LH (ρ= - 0,385, *p*=0,000) i FSH (ρ= - 0,334, *p*=0,002).

Utvrđena je statistički značajno veća učestalost metaboličkog sindroma u skupini pacijenata s prolaktinomom (Cramer's V = 0,419, *p* = 0,029).

**6. Rasprava**

Široka lepeza djelovanja prolaktina na razna tkiva i organe povezana je s prolaktinskim receptorima koji su prisutni u gotovo svim dijelovima ljudskog organizma. Postojanje različitih izoformi ovog receptora, njegovo aktiviranje osim prolaktinom i hormonom rasta i placentalnim laktogenom dodatno pridonosi njegovim raznolikim učincima (4). Otkriće lokalne proizvodnje prolaktina u dijelovima ljudskog organizma izvan hipofize (posebice onaj proizveden u masnom tkivu) omogućilo je logičnije objašnjenje njegovih brojnih i do sada često zanemarivanih učinaka putem autokrinog i parakrinog mehanizma djelovanja upravo ovog lokalno stvorenog prolaktina (4, 16).

Pitanje ostaje jesu li svi učinci pripisani prolaktinu posljedica izravno njegova djelovanja ili djelovanja drugih hormona na čije koncentracije utječe prolaktin. Mišljenja su različita (8, 9, 11). Pritom se najčešće osvrće na hipogonadizam - prolaktinom uzrokovan manjak estrogena koji bi mogao objasniti poremećaj lipida u krvi hiperprolaktinemičnih žena (9). Razina FSH i LH žena u ovom istraživanju pokazali su negativnu korelaciju s prolaktinom. Naime, neuroni koji luče PIF (prolactin inhibiting factor), odnosno dopamin, uslijed velike hiperprolaktinemije postaju refraktorni, te ne mogu inhibirati daljnje lučenje prolaktina (4). Ovaj poremećaj hipotalamičkog dopamina dovodi do poremećaja lučenja GnRH (17). Izravni učinak prolaktina na funkciju jajnika (2) uz opisani posredni centralni učinak objašnjavaju pojavu amenoreje u žena. Čak se do 20% sekundarnih amenoreja povezuje s povišenim razinama prolaktina (4).

Ovo istraživanje nameće mogućnost hiperprolaktinemijom uzrokovanog hipotiroidizma. Rezultati su ukazali na značajne negativne korelacije prolaktina s T4 i TSH. Važno je napomenuti kako se ne smije olako isključiti dijagnoza primarnog hipotiroidizma kod pacijenata s hiperprolaktinemijom. Eranki i Silverberg su prikazali slučaj pacijentice koja se prezentirala simptomima galaktoreje i tumorom hipofize prikazanim MRI, kojoj su daljnjom obradom utvrdili primarni hipotiroidizam, te su se svi simptomi nakon uvođenja terapije levotiroksinom povukli (18). Objašnjenje se može tražiti u činjeni da TRH potiče proizvodnju i sekreciju prolaktina, a ne samo TSH (4). Fiziološki gledano, manjak hormona štitnjače značajno povećava koncentraciju kolesterola i triglicerida, te uzrokuje odlaganje masti u jetra (19) što može pridonijeti uočenim metaboličkim poremećajima u hiperprolaktinemiji. U ovom uzorku ispitanika nijedan nema hipotireoidizam ni terapiju levotiroksinom.

Osim toga, nova povezanost uočena je između prolaktina i GH, te IGF-1, koja je bila negativna. Kako su poznati metabolički učinci ta dva hormona, nije teško posumnjati i u njihovu moguću upletenost u metaboličke poremećaje hiperprolaktinemičnih pacijenata.

Kada se prisjetimo kako tireotropne, somatotropne i prolaktinske stanice adenohipofize imaju isto podrijetlo, nalazimo novo objašnjenje ovih rezultata. Ovo je istraživanje pokazalo kako osobe s prolaktinomom imaju niže vrijednosti T4, GH i IGF-1, što je potpuno neočekivano jer ispitani pacijenti nisu imali hipopituitarizam. Indirektno se može zaključiti kako prolaktin može inhibirati lučenje TSH i GH, i to ne putem destrukcije stanica rastom tumora, već izravno djelujući na tireotropne i somatotropne stanice, slično kao što TRH potiče i prolaktinske stanice.

Razina prolaktina u krvi ukazuje na veličinu i funkcionalnost tumora. Prema Chahal i Schlechte u većini slučajeva je moguće na temelju razine prolaktina pretpostaviti je li u pitanju prolaktinom ili nefunkcionalni tumor hipozife (20), što je potvrđeno i u ovom istraživanju.

Dva su moguća objašnjenja zašto je samo 16 muškaraca (od 86 pacijenata) bilo uključeno na početku istraživanja. Prvo se objašnjenje nalazi u različitoj manifestaciji simptoma među spolovima. Naime, oni su izraženiji u žena (amenoreja, oligomenoreja, galaktoreja) koje se i ranije javljaju s manjim vrijednostima prolaktina u krvi. Kako muškarci poremećaje libida i potencije pripisuju drugim uzrocima, primjerice svakodnevni stres i način života, oni se obraćaju liječniku kasnije, kada se počnu javljati znakovi kompresije okolnih struktura u mozgu i većina ima izrazito povišenu razinu prolaktina u krvi. Druga je mogućnost veća učestalost ove vrste tumora u žena (4).

U skupini pacijenata s prolaktinomom osim veće razine prolaktina i većih tumora od skupine s nefunkcionalnim tumorom hipofize, nalazi se i veći BMI, CRP, LDL kolesterol, ukupni kolesterol, te niži GH, IGF-1 i u muškaraca testosteron. Dodatni je dokaz metaboličkog učinka prolaktina i činjenica kako postoji jasna povezanost između koncentracije prolaktina i navedenih parametara. Bernabeu i Casanueva navode da čak unutar normalnog raspona vrijednosti prolaktina, gornja trećina ima veću vjerojatnost kardiovaskularnih oboljenja u oba spola, te smrti vezane uz malignome u muškaraca (15).

U pacijenata s prolaktinomom razina prolaktina i veličina tumora pokazali su značajnu pozitivnu vezu s visinom sistoličkog i dijastoličkog tlaka. Stumpe et al. su u muških pacijenata s esencijalnom hipertenzijom izmjerili izrazito povišen prolaktin, te su nakon terapije bromokriptinom postigli osim supresije prolaktina i sniženje krvnog tlaka (21). Isti predlažu poremećaj centralne regulacije dopamina kao uzroka ove hipertenzije. Pošto izrazita hiperprolaktinemija dovodi do poremećaja centralnog dopamina, može se prepostaviti veza (4).

Metabolički sindrom je češći u skupini s prolaktinomom. Ovo je bilo i pretpostavljeno. Metabolički sindrom kao rizik za buduća kardiovaskularna oboljenja povezan je s kroničnim niskoaktivnim upalnim stanjem koje pogoduje aterotrombozi (11, 12, 13). Ovo istraživanje također ukazuje na znakove upalnog stanja u hiperprolaktinemiji, povišene razine CRP koreliraju s povišenim prolaktinom. Već su 1991. godine Sauro i Zorn otkrili kako prolaktin inducira proliferaciju krvožilnog glatkog mišićja preko protein kinaze C i time ponudili mogućnost sudjelovanja prolaktina u patogenezi hipertenzije i ateroskleroze (22). Ostali su istraživači utvrdili poremećaje mikrocirkulacije i endotelnu disfunkciju u hiperprolaktinemičnih osoba (11, 13, 14).

Prema rezultatima ovog istraživanja može se zaključiti kako patološka hiperprolaktinemija predstavlja rizik za metabolički sindrom unatoč činjenici da svi ispitanici u ovom istraživanju ne zadovoljavaju oštre kriterije IDF-a.

Koji je klinički značaj razultata ovog istraživanja? Razmotrimo jednu realnu mogućnost - pacijentice koje se više godina liječe kod ginekologa zbog poremećenog menstruacijskog ciklusa te kroz par godina dobiju na težini nekoliko desetaka kilograma. Ako se ne uoči mogućnost hiperprolaktinemije kao uzroka poremećaja menstrulanog ciklusa te se liječi kontracepcijskim tabletama, tada se ne liječi uzrok poremećaja već se samo simptomatski prikriva problem. Za to vrijeme povišena razina prolaktina u krvi ne uzrokuje samo povećanje tjelesne težine, već remeti ravnotežu između hormona hipofize i periferije, smanjuje inzulinsku osjetljivost, remeti odnos lipoproteinskih čestica u krvi, povećava aterogeni i dijabetogeni potencijal na više od jednog načina. Hipertenzija i dijabetes tipa 2 svakako prijete ovim pacijenticama, to više što je njihovo liječenje prvenstveno usmjereno na ono vidljivo, izostanak menstruacije, dok se metabolički poremećaji, osim očitog dobitka na težini, ne uočavaju, osim ako se ne traže: dislipidemija, sve veća neosjetljivost na inzulin te povišen krvni tlak.

Rješenje u vidu operacije ili terapije dopaminskim agonistima u ovom poremećaju značajno smanjuje mogućnost razvoja metaboličkog sindroma. Istraživanja koja su testirala metabolički profil pacijenata s hiperprolaktinemijom prije i nakon terapije dopaminskim agonistima utvrdile su njegovo znatno poboljšanje (7, 8, 9, 11, 12).

Kako je kontrolna skupina u ovom istraživanju skupina pacijenata s nefunkcionalnim tumorom hipofize, a ne skupina zdravog stanovništva, pruža se još bolji uvid u djelovanje samog prolaktina. Naime, teoretski učinak prisutnosti tumorske mase u hipofizi i posljedično mogući supklinički hipopituitarizam koji bi sami za sebe mogli imati učinak na metabolički status javlja se u obje skupine. Samim time mogu se promatrati razlike u metaboličkom profilu kao razlike uzrokovane različitim koncentracijama prolaktina u ove dvije skupine.

**7. Zaključci**

1. Učestalost metaboličkog sindroma je veća u pacijenata s prolaktinomom, to jest s većom prolaktinemijom od druge skupine pacijenata. Stoga je u ovih pacijenata bitno obratiti pozornost osim na poremećaje spolne funkcije i na poremećaje metabolizma koji dugoročno mogu biti kobni.

2. Povišena je razina prolaktina povezana sa statistički značajno smanjenim koncentracijama GH, IGF-1, T4, TSH, kortizolom u urinu, FSH i LH.

3. Povišena je razina prolaktina povezana s promjenama u lipidogramu (povišeni trigliceridi, ukupni kolesterol, LDL kolesterol, te sniženi HDL kolesterol).

4. Povišena je razina prolaktina povezana s promjenama u hepatogramu (povišen AST i ALT).

5. Hiperprolaktinemija je kronično slaboaktivno upalno stanje.

6. Izmjerena razina prolaktina u krvi izrazito dobro korelira s veličinom tumora.

7. Utvrđena je značajna povezanost razine prolaktina i odrednica metaboličkog sindroma (BMI, krvni tlak, GUK, HDL, trigliceridi).

8. Rezultati istraživanja ukazuju na potrebu za većim epidemiološkim istraživanjima kako bi se utvrdila ugroženost pacijenata s hiperprolaktinemijom u odnosu na opću populaciju, pošto je ovdje utvrđena razlika između osoba s hiperprolaktinemijom različite jačine (manja i veća odstupanja od normalne prolaktinemije).

**7.1. Doprinos zananosti**

Ovaj rad donosi mogućnost djelovanja prolaktina preko negativnog utjecaja na razinu hormona rasta i IGF-1 što je novi rezultat. Time ovaj rad predstavlja izvorni znanstveni doprinos.

**8. Zahvale**

Posebno se zahvaljujem prof. dr. sc. Milanu Vrkljanu, koji mi je omogućio pisanje ovog rada i time me uveo u svijet znanstvene spoznaje.

Također, veliku zahvalnost dugujem dr. Ivanu Kruljcu koji mi je svojim savjetima i strpljenjem pomogao u izradi ovoga rada.

**9. Popis literature**

1. Bole-Feysot C, Goffin V, Edery M, Kelly PA. Prolactin (PRL) and Its Receptor: Actions, Signal Transduction Pathways and Phenotypes Observed in PRL Receptor Knockout Mice. Endocr Rev1998;19(3):225-68.
2. Šimunić V. Poremećaji menstruacijskog ciklusa (amenoreja, oligomenoreja i kronične anovulacije). U: Šimunić V i sur. Ginekologija. Zagreb: Naklada Ljevak; 2001, str. 195-222.
3. Vizner B. Bolesti hipotalamusa i adenohipofize. U: Vrhovac B, Jakšić B, Reiner Ž, Vucelić B. Interna medicina. 4.izd. Zagreb: Naklada Ljevak; 2008, str. 1189-91.
4. Ben-Jonathan N, LaPensee CR, LaPensee EW. What Can We Learn from Rodents about Prolactin in Humans? Endocr Rev 2008;29(1):1-41.
5. Božikov V, Aganović I. Pretilost i metabolički sindrom. U: Vrhovac B, Jakšić B, Reiner Ž, Vucelić B. Interna medicina. 4.izd. Zagreb: Naklada Ljevak; 2008, str. 1273-5.
6. Zimmet P, Alberti G, Shaw J. A new IDF worldwide definition of the metabolic syndrome: the rationale and the results. Diabetes Voice 2005;50(3):31-33.
7. Berinder K, Nyström T, Höybye C, Hall K, Hulting AL. Insulin sensitivity and lipid profile in prolactinoma patients before and after normalization of prolactin by dopamine agonist therapy. Pituitary 2011;14(3):199-207.
8. Santos-Silva CM, Barbosa FRP, Lima GAB i sur. BMI and Metabolic Profile in Patients With Prolactinoma Before and After Treatment With Dopamine Agonists. Obesity 2011;19(4):800-5.
9. Fahy U, Hopton MI, Hartog M, Bolton CH, Hull MGR. The lipoprotein profile of women with hyperprolactinaemic amenorrhoea, Hum Reprod 1999;14(2):285-7.
10. Johnston DG, Alberti KGMM, Nattrass M, Burrin JM, Blesa-Malpica G, Hall K, Hall R. Hyperinsulinaemia in hyperprolactinaemic women. Clinical Endocrinology 1980;13(4):361-8.
11. Yavuz D, Deyneli O, Akpinar I i sur. Endothelial function, insulin sensitivity and inflammatory markers in hyperprolactinemic pre-menopausal women. Eur J Endocrinol 2003;149:187-93.
12. Serri O, Li L, Mamputu JC, Beauchamp MC, Maingrette F, Renier G. (2006), The influences of hyperprolactinemia and obesity on cardiovascular risk markers: effects of cabergoline therapy. Clinical Endocrinology 2006;64(4):366-70.
13. Reuwer AQ, Sondermeijer BM, Battjes S i sur. Microcirculation and atherothrombotic parameters in prolactinoma patients: a pilot study. Pituitary 2012;15:472-81.
14. Jiang XB, Li CL, He DS i sur. Increased carotid intima media thickness is associated with untreted prolactinoma: a pilot study. Pituitary 2013;16(2).
15. Bernabeu I, Casanueva FF. Metabolic syndrome associated with hyperprolactinemia: A new indication for dopamine agonist treatment? Endocrine 2013;44:273-4.
16. University of Gothenburg. Hormone Prolactin Reduces Fat Metabolism. ScienceDaily 2009 Apr 5.
17. Šimunić V. Menstruacijski ciklus. U: Šimunić V i sur. Ginekologija. Zagreb: Naklada Ljevak; 2001, str. 30-60.
18. Eranki VG, Silverberg A. An uncommon presentation of hypothyroidism. Endocr Rev 2012;33(3).
19. Guyton AC, Hall JE. Medicinska fiziologija - udžbenik. 11.izd. Zagreb: Medicinska naklada Zagreb; 2006, str. 936.
20. Chahal J, Schlechte J. Hyperprolactinemia. Pituitary 2008;11(2):141-6.
21. Stumpe KO, Kolloch R, Higuchi M, Krück F, Vetter H. Hyperprolactinaemia and antihypertensive effect of bromocriptine in essential hypertension. Identification of abnormal central dopamine control. Lancet 1977;310:211-4.
22. Sauro MD and Zorn NE. Prolactin induces proliferation of vascular smooth muscle cells through a protein kinase C-dependent mechanism. J Cell Physiol 1991;148(1):133-8.

**10. Sažetak**

Sara Šundalić

**Hiperprolaktinemija – rizik za razvoj metaboličkog sindroma**

**Uvod**

Metabolički sindrom pogađa sve veći dio svjetske populacije. Neka patološka stanja, za koja se prije nije razmišljalo u ovom pogledu, pogoduju razvoju metaboličkog sindroma, tako i kronična hiperprolaktinemija. Sve se više razmatraju metabolički učinci ovog hormona, dosad najpoznatijeg po amenoreja-galaktoreja sindromu u žena.

Cilj ovog istraživanja je utvrditi učestalost metaboličkog sindroma u pacijenata s prolaktinomom, te analizirati povezanost prolaktina s parametrima metaboličkog sindroma, upale, te ostalim hormonima adenohipofize i perifernih žlijezda.

**Ispitanici**

Na temelju medicinske dokumentacije uključeno je 86 pacijenata s novootkrivenim simptomima hiperprolaktinemije i radiološki utvrđenim tumorom hipofize koji su bili hospitalizirani između 2010. i 2013. godine.

**Metode**

Svim je pacijentima učinjena magnetna rezonancija te su izmjereni hormoni i biokemijski parametri. Zabilježeni su i sistolički i dijastolički tlak te BMI.

**Rezultati**

Utvrđena je statistički značajno veća učestalost metaboličkog sindroma u skupini pacijenata s većom hiperprolaktinemijom (Cramer's V = 0,419, *p* = 0,029). Razina prolaktina pokazala je negativnu korelaciju s hormonom rasta i IGF-1, što je novi rezultat. Negativne su korelacije nađene i s T4, TSH, FSH, LH. Promjene u lipidogramu i hepatogramu razmjerne su razini prolaktinemije. Odrednice metaboličkog sindroma pokazale su povezanost s razinom prolaktina. Na temelju dobivenih rezultata uputno bi bilo obratiti pozornost na moguće poremećaje metabolizma u pacijenata s hiperprolaktinemijom.

**Ključne riječi:** hiperprolaktinemija, prolaktinom, metabolički sindrom

**11. Summary**

Sara Šundalić

**Hyperprolactinemia – a risk for metabolic syndrome**

**Introduction**

The incidence of the metabolic syndrome is growing daily. Some pathological states favor the development of metabolic syndrome, such as chronic hyperprolactinemia. The metabolic effects of prolactin, which was, up till now, known mostly by its amenorrhea-galactorrhea syndrome in women, are nowadays being examined.

The aim of this research is to determine the incidence of metabolic syndrome in patients with prolactinomas and identify relations between prolactin and other hormones of the adenohypophysis and peripheral glands.

**Patients**

According to medical documentation, 86 patients were included in the research process. They had newly discovered symptoms of hyperprolactinemia and a hypophyseal tumor visualized by MRI.

**Methods**

Every patient had an MRI made and hormones and biochemical parameters were taken. Systolic and diastolic pressure was recorded, including BMI.

**Results**

A statistically significant increase in metabolic syndrome incidence was determined in the group of patients with higher prolactin levels (Cramer's V = 0,419, *p* = 0,029). The level of prolactin showed a negative correlation with growth hormone and IGF-1, which is a new result. Negative correlations were also found with T4, TSH, FSH, LH. Changes in lipid profile and liver transaminases were proportional to the hyperprolactinemia. Parameters of the metabolic syndrome were also dependent of prolactin levels.

Based on these results, it would be wise to pay attention to possible metabolic disorders in patients with hyperprolactinemia.

**Key words:** hyperprolactinemia, prolactinoma, metabolic syndrome