

Hiperprolaktinemija - rizik za razvoj metaboličkog sindroma

Šundalić, Sara

Master's thesis / Diplomski rad

2015

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:801525>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-04-24**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Sara Šundalić

**Hiperprolaktinemija – rizik za razvoj
metaboličkog sindroma**

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2015.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Sara Šundalić

**Hiperprolaktinemija – rizik za razvoj
metaboličkog sindroma**

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2015.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Zavodu za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma Kliničkog bolničkog centra „Sestre milosrdnice“ pod vodstvom prof. dr. sc. Milana Vrkljana i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2014./2015.

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. Sažetak	
2. Summary	
3. Uvod	1
3.1. Hiperprolaktinemija i prolaktinom	1
3.2. Metabolički sindrom	1
3.3. Dosadašnja istraživanja	2
4. Hipoteza	3
5. Ciljevi rada	4
5.1. Opći cilj	4
5.2. Specifični ciljevi	4
6. Ispitanici i metode	5
6.1. Ispitanici	5
6.2. Metode	5
6.3. Statistička obrada	7
7. Rezultati	8
8. Rasprava	12
9. Zaključci	16
9.1. Doprinos znanosti	16
10. Zahvale	17
11. Literatura	18
12. Životopis	20

1. 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

2. 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

3. Uvod

Dosad je utvrđeno kako prolaktin sudjeluje u oko 300 različitih procesa u kralježnjaka (Bole-Feysot et al. 1998). 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 neurotransmitera i ima određeni analgetički učinak (Bole-Feysot et al. 1998). Prolaktin je, prema tome, i hormon stresa (Šimunić 2001). 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.

3.1. 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 (Vizner 2008), ... U ovom je istraživanju posebna pozornost usmjerena prolaktinomu, najčešćem funkcionalnom tumoru hipofize. Prolaktinomi čine čak 30-35% od ukupnih tumora hipofize (Ben-Jonathan et al. 2008).

3.2. Metabolički sindrom

U početku prozvan sindromom X, ovaj skup simptoma podrazumijeva poremećeno podnošenje glukoze, hipertenziju, dislipidemiju i pretilost (Božikov & Aganović 2008). Prema IDF-u čak četvrtina odraslih na svijetu ima metabolički sindrom, te ga neki prozivaju „najnovijom svjetskom epidemijom“ (Zimmet et al. 2005). Važnost ovog sindroma je u značajno povećanom riziku oboljelih za buduće kardiovaskularne incidente i razvoj dijabetesa tipa 2 (Božikov & Aganović 2008; Zimmet et al. 2005).

3.3. 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 (Berinder et al. 2011; Santos-Silva et al. 2011; Fahy et al. 1999; Johnston et al. 1980; Yavuz et al. 2003; Serri et al. 2006). Druge studije dodatno opisuju hiperprolaktinemiju kao proaterotrombotsko stanje (Reuwer et al. 2012) koje dovodi do poremećaja mikrocirkulacije i endotelne disfunkcije kao prvog znaka aterosklerotskih događanja (Yavuz et al. 2003; Serri et al. 2006; Reuwer et al. 2012; Jiang et al. 2013). 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 (Santos-Silva et al. 2011) 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 (Bernabeu & Casanueva 2013).

4. 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.

5. Ciljevi rada

5.1. 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.

5.2. Specifični ciljevi

Specifični ciljevi ovog rada uključuju:

- Istražiti povezanost i odnose prolaktina s ostalim hormonima 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).

6. Ispitanici i metode

6.1. 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.

6.2. 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 ≥ 94 cm za europske muškarce i ≥ 80 cm za europske žene) te dva od navedenih kriterija: povišeni sistolički krvni tlak ≥ 130 mmHg, ili dijastolički ≥ 85 mmHg, ili antihipertenziv u terapiji, razine triglicerida $\geq 1,70$ 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 $\geq 5,6$ 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.

6.3. 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 krotabulacije i χ^2 test). Kao statistički značajne okarakterizirane su one korelacije s vrijednosti $p < 0,05$. Korišteni su *SPSS 13,0 for Windows* i *SigmaStat 3,5*.

7. 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*.

Tablica 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 ($\rho=0,338$, $p=0,049$), dijastoličkim tlakom ($\rho=0,433$, $p=0,015$), veličinom tumora ($\rho=0,819$, $p=0,000$), AST ($\rho=0,389$, $p=0,019$), trigliceridima ($\rho=0,448$, $p=0,024$), te negativnu povezanost s HDL kolesterolom ($\rho= - 0,475$, $p=0,017$), T4 ($\rho= - 0,456$, $p=0,006$), FSH ($\rho= - 0,616$, $p=0,000$) i LH ($\rho= - 0,531$, $p=0,002$).

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

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

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

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

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

Utvrđena je statistički znaĉajno veća uĉestalost metaboliĉkog sindroma u skupini pacijenata s prolaktinomom (Cramer's V = 0,419, $p = 0,029$).

8. 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 (Ben-Jonathan et al. 2008). 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 (Ben-Jonathan et al. 2008, Science Daily 2009 Apr 5).

Pitanje ostaje jesu li svi učinci pripisani prolaktinu posljedica izravno njegova djelovanja ili djelovanja drugih hormona na čije koncentracije utječe prolaktin. Mišljenja su različita (Santos-Silva et al. 2011; Fahy et al. 1999; Yavuz et al. 2003). Pritom se najčešće osvrće na hipogonadizam - prolaktinom uzrokovan manjak estrogena koji bi mogao objasniti poremećaj lipida u krvi hiperprolaktinemičnih žena (Fahy et al. 1999). 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 (Ben-Jonathan et al. 2008). Ovaj poremećaj hipotalamičkog dopamina dovodi do poremećaja lučenja GnRH (Šimunić 2001). Izravni učinak prolaktina na funkciju jajnika (Šimunić 2001) uz opisani posredni centralni učinak objašnjavaju pojavu amenoreje u žena. Čak se do 20% sekundarnih amenoreja povezuje s povišenim razinama prolaktina (Ben-Jonathan et al. 2008).

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 (Eranki & Silverberg 2012). Objašnjenje se može tražiti u činjenici da TRH potiče

produkciju i sekreciju prolaktina, a ne samo TSH (Ben-Jonathan et al. 2008). Fiziološki gledano, manjak hormona štitnjače značajno povećava koncentraciju kolesterola i triglicerida, te uzrokuje odlaganje masti u jetra (Guyton & Hall 2006) 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 hipofize (Chahal & Schlechte 2008), 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 (Ben-Jonathan et al. 2008).

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 (Bernabeu & Casanueva 2013).

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 (Stumpe et al. 1977). Isti predlažu poremećaj centralne regulacije dopamina kao uzroka ove hipertenzije. Pošto izrazita hiperprolaktinemija dovodi do poremećaja centralnog dopamina, može se prepostaviti veza (Ben-Jonathan et al. 2008).

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 (Yavuz et al. 2003; Serri et al. 2006; Reuwer et al. 2012). 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 (Sauro & Zorn 1991). Ostali su istraživači utvrdili poremećaje mikrocirkulacije i endotelnu disfunkciju u hiperprolaktinemičnih osoba (Yavuz et al. 2003; Reuwer et al. 2012; Jiang et al. 2013).

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 rezultata ovog istraživanja? Razmotrimo jednu realnu mogućnost - pacijentice koje se više godina liječe kod ginekologa zbog poremećenog menstrualnog ciklusa te kroz par godina dobiju na težini nekoliko desetaka kilograma. Ako se ne uoči mogućnost hiperprolaktinemije kao uzroka poremećaja menstrualnog 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 (Berinder et al. 2011; Santos-Silva et al. 2011; Fahy et al. 1999; Yavuz et al. 2003; Serri et al. 2006).

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.

9. 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).

9.1. Doprinos znanosti

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.

10. 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.

11. Literatura

1. Ben-Jonathan N, LaPensee CR, LaPensee EW (2008) What Can We Learn from Rodents about Prolactin in Humans? *Endocr Rev* 29:1-41.
2. Berinder K, Nyström T, Höybye C, Hall K, Hulting AL (2011) Insulin sensitivity and lipid profile in prolactinoma patients before and after normalization of prolactin by dopamine agonist therapy. *Pituitary* 14:199-207.
3. Bernabeu I, Casanueva FF (2013) Metabolic syndrome associated with hyperprolactinemia: A new indication for dopamine agonist treatment? *Endocrine* 44:273-4.
4. Bole-Feysot C, Goffin V, Edery M, Kelly PA (1998) Prolactin (PRL) and Its Receptor: Actions, Signal Transduction Pathways and Phenotypes Observed in PRL Receptor Knockout Mice. *Endocr Rev* 19:225-68.
5. Božikov V, Aganović I (2008) Pretilost i metabolički sindrom. U: Vrhovac B, Jakšić B, Reiner Ž, Vucelić B. *Interna medicina*. 4.izd. Zagreb: Naklada Ljevak, str. 1273-5.
6. Chahal J, Schlechte J (2008) Hyperprolactinemia. *Pituitary* 11:141-6.
7. Eranki VG, Silverberg A (2012) An uncommon presentation of hypothyroidism. *Endocr Rev* 33.
8. Fahy U, Hopton MI, Hartog M, Bolton CH, Hull MGR (1999) The lipoprotein profile of women with hyperprolactinaemic amenorrhoea. *Hum Reprod* 14:285-7.
9. Guyton AC, Hall JE (2006) *Medicinska fiziologija - udžbenik*. 11.izd. Zagreb, Medicinska naklada Zagreb.
10. Jiang XB, Li CL, He DS, Mao ZG, Liu DH, Fan X, Hu B, Zhu YH, Wang HJ (2013) Increased carotid intima media thickness is associated with untreated prolactinoma: a pilot study. *Pituitary* 16.
11. Johnston DG, Alberti KGMM, Nattrass M, Burrin JM, Blesa-Malpica G, Hall K, Hall R (1980) Hyperinsulinaemia in hyperprolactinaemic women. *Clinical Endocrinology* 13:361-8.

12. Reuwer AQ, Sondermeijer BM, Battjes S, Zijdeveld R, Stuijver DJF, Bisschop PH, Twickler MTB, Meijers JCM, Schlingemann RO, Stroes ES (2012) Microcirculation and atherothrombotic parameters in prolactinoma patients: a pilot study. *Pituitary* 15:472-81.
13. Santos-Silva CM, Barbosa FRP, Lima GAB, Warszawski L, Fontes R, Domingues RC, Gadelha MR (2011) BMI and Metabolic Profile in Patients With Prolactinoma Before and After Treatment With Dopamine Agonists. *Obesity* 19:800-5.
14. Sauro MD and Zorn NE (1991) Prolactin induces proliferation of vascular smooth muscle cells through a protein kinase C-dependent mechanism. *J Cell Physiol* 148:133-8.
15. 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* 64:366-70.
16. Stumpe KO, Kolloch R, Higuchi M, Krück F, Vetter H (1977) Hyperprolactinaemia and antihypertensive effect of bromocriptine in essential hypertension. Identification of abnormal central dopamine control. *Lancet* 310:211-4.
17. Šimunić V (2001) Menstruacijski ciklus U: Šimunić V i sur. *Ginekologija*. Zagreb: Naklada Ljevak, str. 30-60.
18. Šimunić V (2001) Poremećaji menstruacijskog ciklusa (amenoreja, oligomenoreja i kronične anovulacije) U: Šimunić V i sur. *Ginekologija*. Zagreb: Naklada Ljevak, str. 195-222.
19. University of Gothenburg (2009) Hormone Prolactin Reduces Fat Metabolism. www.sciencedaily.com/releases/2009/04/090402092859.htm Accessed 21. December 2013
20. Vizner B (2008) Bolesti hipotalamusa i adenohipofize. U: Vrhovac B, Jakšić B, Reiner Ž, Vucelić B. *Interna medicina*. 4.izd. Zagreb: Naklada Ljevak, str. 1189-91.
21. Yavuz D, Deyneli O, Akpınar I, Yildiz E, Gözü H, Sezgin Ö, Haklar G, Akalin S (2003) Endothelial function, insulin sensitivity and inflammatory markers in hyperprolactinemic pre-menopausal women. *Eur J Endocrinol* 149:187-93.
22. Zimmet P, Alberti G, Shaw J (2005) A new IDF worldwide definition of the metabolic syndrome: the rationale and the results. *Diabetes Voice* 50:31-33.

13. Životopis

Rođena sam u Osijeku 14. veljače 1991. godine. U Osijeku sam završila osnovnu i srednju školu (III. gimnazija - Prirodoslovno-matematička gimnazija). Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu upisala sam 2009. godine, kao peta na prijemnoj listi.

Trenutno sam studentica šeste godine. Ispite sam na svim godinama studija polagala redovito. Prosjek ocjena mi je 4,9 čime sam si osiguravala mjesto u 10% najuspješnijih studenata na Medicinskom fakultetu u danim akademskim godinama. Zbog visokog prosjeka ocjena dobila sam Dekanovu nagradu 2010. godine kao najbolja studentica prve godine studija medicine (prosjek ocjena 5,0). Akademске godine 2013./14. dodijeljena mi je i Rektorova nagrada Sveučilišta u Zagrebu za studentski rad „*Hiperprolaktinemija – rizik za razvoj metaboličkog sindroma*“ (mentor prof. dr. sc. Milan Vrkljan).

Na Medicinskom sam fakultetu aktivno uključena u izvođenje nastave kao demonstrator pri dvjema katedrama. Tako sam već četvrtu godinu za redom demonstrator na Katedri za fiziologiju i imunologiju, a drugu sam godinu demonstrator na Kliničkoj propedeutici pri katedri Interne medicine.

Kao studentica šeste godine studija medicine uključena sam u međunarodnu razmjenu studenata IFMSA (SCOPE) te ću boraviti mjesec dana 2015. godine u Čileu.

Uključena sam i u izvannastavne aktivnosti. Tako sam od prve godine studija (ak. g. 2009./10.) aktivna u ženskoj veslačkoj ekipi Medicinskog fakulteta (osmerac). Sudjelujemo svake godine u više regata i natjecanja unutar Sveučilišta i izvan njega. Aktivnosti su raspoređene tijekom cijele akademske godine, a u proteklih pet godina najveći su nam uspjesi bili druga mjesta na 18. i 19. Sveučilišnoj trci osmeraca 2013. i 2014. godine, te druga mjesta na 30. i 31. Međunarodnoj veslačkoj regati – Croatia Open 2013. i 2014. godine. Ukupno smo do sada osvojile 13 medalja, od kojih su 3 zlatne, 8 srebrne i 2 brončane.

Aktivno se služim engleskim i španjolskim jezikom, a pasivno njemačkim.