

Agnieszka Jurek<sup>1</sup>, Paweł Krześciński<sup>1</sup>, Grzegorz Gielera<sup>1</sup>, Beata Uziębło-Życzkowska<sup>1</sup>,  
Przemysław Witek<sup>2</sup>, Grzegorz Zieliński<sup>3</sup>, Anna Kazimierczak<sup>1</sup>, Robert Wierzbowski<sup>1</sup>

Otrzymano: 26.05.2021  
Zaakceptowano: 08.07.2021  
Opublikowano: 31.12.2021

## Prolaktynoma a choroby układu sercowo-naczyniowego – problem interdyscyplinarny

### Prolactinoma and cardiovascular diseases – an interdisciplinary problem

<sup>1</sup> Klinika Kardiologii i Chorób Wewnętrznych, Wojskowy Instytut Medyczny, Warszawa, Polska

<sup>2</sup> Klinika Chorób Wewnętrznych, Endokrynologii i Diabetologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa, Polska

<sup>3</sup> Klinika Neurochirurgii, Wojskowy Instytut Medyczny, Warszawa, Polska

Adres do korespondencji: Agnieszka Jurek, Klinika Kardiologii i Chorób Wewnętrznych, Wojskowy Instytut Medyczny, ul. Szaserów 128, 04-141 Warszawa, tel.: +48 261 816 307, e-mail: agnieszka.jurek1@gmail.com

#### Streszczenie

Guz prolaktynowy przysadki jest chorobą rzadką, w której pod wpływem nadmiaru prolaktyny dochodzi do istotnych zaburzeń funkcjonalnych i konstytucjonalnych całego organizmu. Hiperprolaktynemia jest związana ze zmianami w składzie ciała i zaburzeniami metabolicznymi. Na rokowanie odległe i jakość życia u chorych z prolaktynomą szczególnie wpływ mają przede wszystkim zaburzenia układu krążenia, które nieleczone zwiększają ryzyko sercowo-naczyniowe i ograniczają możliwości terapii wtórnych powikłań narządowych. Śmiertelność z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego u chorych z prolaktynomą jest kilkakrotnie większa niż w populacji ogólnej. Wczesne rozpoznanie guza prolaktynowego przysadki oraz dokładna ocena morfologiczna i czynnościowa układu krążenia na każdym etapie choroby są konieczne w celu stratyfikacji ryzyka. Leczenie chorych z prolaktynomą powinno być skojarzone i opierać się nie tylko na kontroli stężenia prolaktyny w surowicy, ale również na redukcji czynników ryzyka sercowo-naczyniowego. Normalizacja stężenia prolaktyny i redukcja masy guza, osiągnięte przede wszystkim poprzez skuteczną farmakoterapię, zmniejszają śmiertelność i ryzyko powikłań ze strony układu sercowo-naczyniowego, należy więc dążyć do jak najwcześniejszego rozpoznania guza prolaktynowego przysadki i wdrożenia odpowiedniego leczenia oraz aktywnej diagnostyki i terapii współistniejących powikłań narządowych. Wydaje się więc, że rzetelna ocena kardiologiczna chorych z prolaktynomą powinna być obowiązkowa, niezależnie od ich wieku i czasu rozpoznania choroby. Celem niniejszej pracy było przedstawienie złożoności problemów klinicznych występujących u pacjentów z guzem prolaktynowym przysadki, którzy wymagają szczególnej opieki interdyscyplinarnej.

**Słowa kluczowe:** prolaktynoma, choroby układu sercowo-naczyniowego, nadciśnienie tętnicze

#### Abstract

Prolactin-secreting pituitary tumour is a rare disease, in which excess prolactin causes significant functional and constitutional disorders of the whole body. Hyperprolactinaemia is associated with changes in body composition and metabolic disorders. The long-term prognosis and quality of life in patients with prolactinoma are mainly influenced by cardiovascular disorders, which, if left untreated, increase the cardiovascular risk and limit the treatment options for secondary organ complications. Cardiovascular mortality in patients with prolactinoma is several times higher than in the general population. Early diagnosis of prolactin-releasing pituitary tumour and a thorough morphological and functional cardiovascular assessment at each stage of the disease are necessary for risk stratification. Patients with prolactinoma should be put on combined treatment based on both serum prolactin control, and reduction of cardiovascular risk factors. Normalisation of prolactin levels and reduction of the tumour mass, achieved mainly through effective pharmacotherapy, reduce mortality and the risk of cardiovascular complications; therefore, the earliest possible diagnosis of prolactin pituitary tumour and implementation of appropriate treatment as well as active diagnosis and therapy of coexisting organ complications should be set as a goal in these patients. It seems that a thorough cardiologic assessment of patients with prolactinoma should be obligatory, regardless of their age or the time of diagnosis. The aim of this study was to present the complexity of clinical problems in patients with prolactin-secreting pituitary tumours, who require special interdisciplinary care.

**Keywords:** prolactinoma, cardiovascular diseases, hypertension

## WSTĘP

**P**rolaktynoma jest najczęściej występującym gruczolakiem przysadki. Nadmiar autonomicznie wydzielanej prolaktyny prowadzi u obu płci do hipogonadyzmu objawiającego się m.in. zmniejszeniem libido, zaburzeniami miesiączkowania u kobiet, impotencją u mężczyzn, a także niepłodnością, mlekotokiem i obniżeniem gęstości mineralnej kości. Objawy kliniczne zależą od wielkości guza oraz nasilenia hiperprolaktynemii<sup>(1)</sup>.

## EPIDEMIOLOGIA

Prolaktynoma występuje z częstością około 30/100 000 kobiet i 10/100 000 mężczyzn. Średnią roczną zapadalność szacuje się na 6/100 000 przypadków. Mediana wieku w chwili rozpoznania choroby wynosi 31–32 lat u kobiet i 39–48 lat u mężczyzn<sup>(1–3)</sup>. Dane dotyczące częstości występowania chorób układu sercowo-naczyniowego w grupie pacjentów z prolaktynomą są nieliczne, ale wskazują na zwiększenie ryzyka sercowo-naczyniowego i śmiertelności, głównie z uwagi na współwystępowanie zaburzeń metabolicznych oraz przedwczesny rozwój miażdżycy<sup>(4–9)</sup>. Wiąże się to nie tylko z samą nadprodukcją prolaktyny, ale również z jej niekorzystnym wpływem na czynność osi podwzgórzowo-przysadkowo-gonadalnej. Pierwszym objawem tych zaburzeń jest osłabienie libido, u kobiet ponadto mogą wystąpić zaburzenia owulacji, następnie wydłużenie cyklu miesiączkowego, aż do wtórnego braku miesiączki, u mężczyzn natomiast hipogonadyzm prowadzi do impotencji i powikłań metabolicznych<sup>(5)</sup>. Do złożonych patomechanizmów mogących wpłynąć na rozwój powikłań w układzie sercowo-naczyniowym u pacjentów z prolaktynomą należą m.in.: zaburzenia funkcji śródbrzońka naczyniowego ze zmianą obwodowego oporu naczyniowego, współwystępowanie zaburzeń metabolicznych, zespołu insulinooporności, jak również zaburzeń metabolizmu lipidów<sup>(6–10)</sup>. Do najczęstszych nieprawidłowości w zakresie układu sercowo-naczyniowego stwierdzanych u pacjentów z prolaktynomą należą: dysfunkcja lewej komory, nadciśnienie tętnicze, zaburzenia rytmu serca, wady zastawkowe serca, dysfunkcja śródbrzońka naczyniowego, hiperinsulinemia, zaburzenia metabolizmu lipidów<sup>(6,7,10–12)</sup>.

## DYSFUNKCJA LEWEJ KOMORY

Hiperprolaktynemia u chorych z guzem prolaktynowym przysadki wiąże się z dysfunkcją śródbrzońka naczyniowego i współwystępowaniem licznych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, dlatego może prowadzić do dysfunkcji mięśnia sercowego. Wyniki badań pokazują, że subkliniczna dysfunkcja mięśnia sercowego występuje u nieleczonych pacjentów z prolaktynomą i charakteryzuje się upośledzoną funkcją skurczową i rozkurczową lewej komory serca, potwierdzoną za pomocą tkankowej echokardiografii dopplerowskiej<sup>(12)</sup>. Obecnie coraz więcej badań koncentruje się na wykazaniu bezpośredniego związku przyczynowego między

stężeniem prolaktyny a chorobami układu sercowo-naczyniowego<sup>(13)</sup>. Hiperprolaktynemię stwierdzono u 25% pacjentów z niewydolnością serca<sup>(14)</sup>. Pod wpływem stresu oksydacyjnego prolaktyna może być metabolizowana do postaci o krótszej formie o masie cząsteczkowej 16 kDa, która wykazuje silne działanie kardiotoxyczne, hamuje proliferację i migrację komórek śródbrzońka, sprzyja również zwężeniu naczyń krwionośnych i upośledza funkcję kardiomiocytów, a ostatecznie powoduje niewydolność serca i zwiększoną śmiertelność<sup>(15)</sup>. Badania potwierdziły, że w okresie zwiększonego stresu oksydacyjnego wywołanego ciężką tą postacią o krótszej formie przyczynia się do rozwoju kardiomiopatii poporodowej<sup>(16)</sup>. Zgodnie z tymi odkryciami blokowanie wydzielania prolaktyny przez bromokryptynę może zapobiec rozwojowi kardiomiopatii poporodowej<sup>(17)</sup>. Związek między stężeniem prolaktyny w surowicy a przebudową mięśnia sercowego zaobserwowano również u mężczyzn<sup>(18)</sup>. Ponadto wykazano, że hiperprolaktynemii częściej towarzyszą klasyczne czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego, takie jak większa masa ciała, insulinooporność i zaburzenia lipidowe<sup>(7,19)</sup>. Jednocześnie hiperprolaktynemia wiąże się z odpowiedzią zapalną i wyższym stężeniem białka C-reaktywnego w badaniu o wysokiej czułości (*high-sensitivity C-reactive protein*, hs-CRP), które również jest czynnikiem ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych<sup>(20)</sup>. Dodatkowo prolaktyna może odgrywać ważną rolę w rozwoju miażdżycy tętnic, wpływając na ich sztywność i podatność. Wykazano też, że hiperprolaktynemia wiąże się z dysfunkcją śródbrzońka naczyniowego i sztywnością aorty<sup>(21)</sup>. Nie można wykluczyć, że subkliniczne zaburzenia funkcji skurczowej i rozkurczowej lewej komory serca są indukowane klasycznymi i nieklasycznymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego skorelowanymi z obecnością guza prolaktynowego przysadki, a nie jedynie zwiększonym stężeniem prolaktyny we krwi<sup>(12)</sup>.

## NADCIŚNIENIE TĘTNICZE

Nadciśnienie tętnicze jest częstym problemem w populacji pacjentów z guzem prolaktynowym przysadki, a jego przebieg wykazuje liczne odmienności. Choroba rozwija się wcześniej i może się utrzymywać nawet kilka lat po uzyskaniu remisji choroby podstawowej<sup>(22)</sup>. Patogeneza nadciśnienia jest w tym przypadku wieloczynnikowa – jest to nadciśnienie tętnicze wtórne, któremu sprzyjają współistniejące zaburzenia metaboliczne<sup>(4)</sup>. Kontrola nadciśnienia tętniczego w tej grupie chorych może być trudna, a aktualne wytyczne podkreślają potrzebę spersonalizowanej terapii hipotensyjnej. Leczenie chorych z prolaktynomą powinno być skojarzone i ukierunkowane nie tylko na normalizację stężenia prolaktyny w surowicy, ale również na redukcję czynników ryzyka sercowo-naczyniowego<sup>(1,8)</sup>.

## WADY ZASTAWKOWE

Długoterminowa terapia agonistami dopaminy wiąże się z częstszym występowaniem zmian strukturalnych i zwążeń w obrębie aparatu zastawkowego serca, prowadzących

do bezobjawowej wady zastawkowej<sup>(23,24)</sup>. U chorych z prolaktynomą leczonych kabergoliną stwierdza się częste występowanie niedomykalności zastawki trójdzielnej, zwykle bezobjawowe<sup>(21)</sup>. Biorąc pod uwagę potencjalne ryzyko wystąpienia wad serca, zwłaszcza niedomykalności zastawek: trójdzielnej, mitralnej, aortalnej i pnia płucnego, u chorych z prolaktynomą leczonych agonistami dopaminy (bromokryptyna, kabergolina) zaleca się regularną ocenę kardiologiczną, w tym echokardiograficzną<sup>(24)</sup>.

## CHOROBA NACZYNIOWA

Ważną rolę w powstawaniu zaburzeń układu sercowo-naczyniowego u pacjentów z prolaktynomą odgrywa wtórna dysfunkcja śródbłonna, prowadząca w konsekwencji do zaburzeń wazokonstrykcji. Wykazano, że u pacjentów z prolaktynomą występuje stan nadkrzepliwości, który charakteryzuje się wysoką liczbą płytek krwi, wysokimi stężeniami fibrynogenu i inhibitora aktywatora plazminogenu-1, obniżoną aktywnością inhibitorów szlaku czynnika tkankowego w osoczu, jak również podwyższonymi stężeniami cholesterolu całkowitego, lipoprotein o małej gęstości (*low-density lipoproteins*, LDL) oraz apolipoproteiny B<sup>(9)</sup>. W badaniach wykazano, że hiperprolaktynemia wiąże się ze zwiększeniem stężeń biomarkerów zapalnych, m.in. interleukiny-6, niekorzystnym profilem ryzyka sercowo-naczyniowego i zwiększoną śmiertelnością z przyczyn sercowo-naczyniowych<sup>(9,25,26)</sup>. Zaburzenia metaboliczne oraz stan nadkrzepliwości są w tej grupie chorych predyktorami rozwoju przedklinicznej miażdżycy<sup>(3,6-8,22,27)</sup>. Ponadto wysoki poziom ekspresji receptorów prolaktyny w blaszkach miażdżycowych sugeruje, że prolaktyna może modulować proces miażdżycowy. Rola sygnalizacji wywołanej receptorem prolaktyny w promowaniu miażdżycy tętnic pozostaje w zgodzie z wcześniejszymi wynikami badań *in vitro*, które wykazały, że prolaktyna jest w stanie modulować odpowiedź zapalną, stymulować adhezję komórek jednójadrdzastych do śródbłonna i pobudzać proliferację komórek mięśni gładkich w naczyniach<sup>(11)</sup>.

## ODMIENNOŚCI DOTYCZĄCE PROLAKTYNOMY U MĘŻCZYZN

U mężczyzn z prolaktynomą wykazano kilkakrotnie zwiększoną śmiertelność w porównaniu z populacją ogólną, głównie z powodu powikłań sercowo-naczyniowych<sup>(4,5)</sup>. Warto zauważyć, że opóźnienie rozpoznania w przypadku prolaktynomy wynosi od 6 miesięcy do 12 lat, co oznacza dość długi okres ekspozycji na podwyższone stężenie prolaktyny we krwi<sup>(3)</sup>. Mężczyźni z prolaktynomą, być może z powodu późniejszego zgłaszania się do lekarza lub opóźnienia właściwego rozpoznania, są diagnozowani w starszym wieku niż kobiety, przez co mogą być bardziej narażeni na konsekwencje przewlekłej hiperprolaktynemii i związanego z nią hipogonadyzmu<sup>(3)</sup>. Czas trwania narażenia na nadmiar prolaktyny może być znaczącym czynnikiem rozwoju powikłań w obrębie układu sercowo-naczyniowego. Długotrwała

hiperprolaktynemia i jej konsekwencje, jak również niedoczynność przysadki i jej leczenie mogą być mechanizmami leżącymi u podstaw częstszego występowania powikłań sercowo-naczyniowych w tej grupie pacjentów<sup>(3,28)</sup>.

## ZABURZENIA METABOLICZNE

Stwierdzono, że hiperprolaktynemia, niezależnie od etiologii, wiąże się ze zwiększeniem masy ciała<sup>(29,30)</sup>. Uważa się, że zwiększenie masy ciała związane z hiperprolaktynemią jest spowodowane zmianami w systemach regulacji apetytu i sytości<sup>(31,32)</sup>.

Hiperprolaktynemia jest powiązana z zaburzeniami homeostazy glukozy i spadkiem wrażliwości tkanek na insulinę. Wynika to z wpływu prolaktyny na wzrost komórek wysp trzustkowych i produkcję insuliny<sup>(7,33)</sup>. Dowiedziono, że pacjenci z prolaktynomą mają wyższą glikemię na czczo w porównaniu z grupą kontrolną dopasowaną pod względem wieku, płci i masy ciała, co sugeruje, że diabetogenne działanie prolaktyny może być niezależne od jej wpływu na masę ciała.

Wykazano, że hiperprolaktynemii towarzyszą zaburzenia lipidowe, takie jak zwiększenie stężeń lipoprotein o niskiej gęstości (LDL), triglicerydów i zmniejszenie stężenia lipoprotein o wysokiej gęstości (*high-density lipoproteins*, HDL). Nieprawidłowy profil lipidowy u osób z hiperprolaktynemią jest spowodowany częściowo wzrostem masy ciała, a częściowo lipogennym działaniem prolaktyny<sup>(34)</sup>. Może to wynikać ze zmniejszenia aktywności lipazy lipoproteinowej w komórkach tłuszczowych, prowadzącego do zaburzeń metabolizmu lipidów i rozwoju tkanki tłuszczowej<sup>(35)</sup>. Udokumentowano, że u pacjentów z prolaktynomą w porównaniu z grupą kontrolną dopasowaną pod względem wieku, płci i masy ciała występują wyższe stężenia cholesterolu frakcji LDL i triglicerydów. W innych badaniach udokumentowano niskie stężenie cholesterolu frakcji HDL, chociaż nie stwierdzono różnic w zakresie stężeń triglicerydów i cholesterolu frakcji LDL w surowicy<sup>(36)</sup>. Potwierdzono, że stężenia cholesterolu całkowitego i cholesterolu frakcji LDL są wyższe u kobiet z brakiem miesiączki z towarzyszącą hiperprolaktynemią w porównaniu z grupą kontrolną dobraną pod względem wieku<sup>(37)</sup>.

## ZABURZENIA ZE STRONY UKŁADU ODDECHOWEGO

Częstość występowania zaburzeń oddychania podczas snu, w tym obturacyjnego bezdechu sennego, u pacjentów z prolaktynomą nie została dostatecznie udokumentowana. Biorąc pod uwagę fakt, że otyłość jest jednym z głównych czynników ryzyka rozwoju obturacyjnego bezdechu sennego, można sądzić, że u chorych z prolaktynomą występuje istotne rozpowszechnienie zaburzeń oddychania podczas snu. Częstość występowania obturacyjnego bezdechu sennego u pacjentów z prolaktynomą jest podobna jak u chorych otyłych i nie zmienia się po leczeniu agonistami dopaminy. Wyższy wskaźnik masy ciała

(*body mass index*, BMI) oraz otyłość trzewna wydają się stanowić główne czynniki ryzyka zaburzeń oddychania podczas snu u pacjentów z prolaktynomą<sup>(38)</sup>.

## ZAPOBIEGANIE CHOROBY UKŁADU SERCOWO-NACZYNIOWEGO I ICH LECZENIE

Główne cele leczenia guza prolaktynowego przysadki to zmniejszenie masy guza, normalizacja stężenia prolaktyny oraz przywrócenie prawidłowej czynności gonad. Prowadzi to do ustąpienia zaburzeń miesiączkowania i mlekotoku u kobiet, poprawy potencji u mężczyzn, przywrócenia libido i płodności, zmniejszenia ryzyka osteoporozy związanej z długotrwałym hipogonadyzmem oraz zmniejszenia ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych i redukcji ryzyka zgonu. Leczeniem z wyboru są agonści receptora dopaminowego. U większości chorych przewlekłe stosowanie leków dopaminergicznych prowadzi do zahamowania wydzielania prolaktyny oraz regresji guza (po roku nawet >50% u 90% chorych). Leczenie trwa zazwyczaj wiele lat, uzyskanie remisji wiąże się ze stałym przyjmowaniem leku dopaminergicznego. Wykonanie kontrolnego rezonansu magnetycznego w celu oceny guza prolaktynowego przysadki zaleca się po roku farmakoterapii, ale w przypadku makrogruczolaków bez poprawy biochemicznej i neurologicznej – po 3 miesiącach. Zaprzeszczenie leczenia zachowawczego prowadzi zazwyczaj do progresji guza. Operacyjnie leczy się jedynie chorych opornych na farmakoterapię (10% chorych) lub źle ją tolerujących (10%). Wyniki zabiegu zależą od wielkości i lokalizacji guza przysadki. Leczenie neurochirurgiczne dużych, inwazyjnych makrogruczolaków jest z reguły niedoszczędne i nieskuteczne oraz obciążone dużym odsetkiem powikłań. W przypadku mikroprolaktynomy częstość remisji osiągniętych po leczeniu operacyjnym wynosi 70%, a ryzyko nawrotu 20%, w przypadku makroprolaktynomy – odpowiednio 38% i 50%. Ryzyko przekształcenia mikrogruczolaka w makrogruczolaka wynosi 7% w ciągu 10 lat. Duże guzy, przebiegające z objawami neurologicznymi, w 90% przypadków dobrze reagują na farmakoterapię<sup>(1)</sup>.

Leczenie agonistą receptora dopaminowego może prowadzić do zmniejszenia masy ciała oraz poprawy parametrów metabolicznych. Po 6 miesiącach leczenia analogami dopaminy obserwowano znaczny spadek oporności na insulinę, stężenia glukozy na czczo, normalizację stężeń cholesterolu frakcji LDL oraz triglicerydów. Nie zaobserwowano jednak istotnej różnicy w zakresie BMI<sup>(39)</sup>. Być może potwierdzenie korzystnego wpływu analogów dopaminy na masę ciała i BMI u pacjentów z prolaktynomą wymaga dłuższego czasu trwania terapii. Leczenie tych chorych powinno być skojarzone i opierać się nie tylko na kontroli stężenia prolaktyny w surowicy, ale również na redukcji czynników ryzyka sercowo-naczyniowego<sup>(8)</sup>. U pacjentów z hiperprolaktynemią wpływ leczenia agonistami dopaminy na masę ciała i inne parametry metaboliczne jest przedmiotem aktywnych badań<sup>(7,40)</sup>. W wielu badaniach potwierdzono, że leczenie agonistami dopaminy wywołuje utratę masy ciała<sup>(31,32,39)</sup>. Wydaje się, że wpływ terapii agonistami

dopaminy na masę ciała jest zależny od płci. Ostatnie badania wykazały, że zmniejszenie masy ciała i BMI po leczeniu lekami z tej grupy obserwuje się tylko u mężczyzn lub też efekt ten jest znacznie bardziej wyrażony u mężczyzn niż u kobiet<sup>(29,30)</sup>. Jednak w innym badaniu, w którym uczestniczyły głównie kobiety, także udokumentowano znaczne zmniejszenie masy ciała po 3 miesiącach i dalszy jej spadek po 6 miesiącach leczenia kabergoliną z istotnym obniżeniem BMI i redukcją tkanki tłuszczowej, co wskazuje, że wpływ agonistów dopaminy na masę ciała może dotyczyć również kobiet<sup>(6)</sup>. Redukcja masy ciała i otyłości brzusznej przy leczeniu agonistami dopaminy jest zauważalna już po 3 miesiącach i może się utrzymywać nawet do 5 lat<sup>(29)</sup>.

Istnieją dowody na to, że po 6 miesiącach leczenia kabergoliną poprawia się wrażliwość tkanek na insulinę, o czym świadczy obniżenie wskaźnika HOMA-IR (*homeostatic model assessment – insulin resistance*)<sup>(20,41)</sup>. Poprawę wrażliwości tkanek na insulinę zaobserwowano u pacjentów z hiperprolaktynemią leczonych agonistami dopaminy, przy czym efekt ten był niezależny od zmiany masy ciała<sup>(40,41)</sup>.

W badaniach udokumentowano ponadto znaczące obniżenie stężeń cholesterolu frakcji LDL i triglicerydów po 3 miesiącach leczenia kabergoliną, dalszy spadek po 6 miesiącach oraz znaczące zmniejszenie stężenia cholesterolu całkowitego po 6 miesiącach leczenia<sup>(6)</sup>. Wiele badań wykazało poprawę profilu lipidowego po leczeniu agonistami dopaminy. Obserwowana poprawa może następować już po 2 miesiącach i utrzymywać się do 5 lat od wdrożenia leczenia<sup>(7)</sup>. Zmiany parametrów lipidowych są dostrzegane na długo przed zmianami w zakresie masy ciała, co sugeruje, że poprawa może wynikać z bezpośredniego działania agonistów dopaminy i nie jest związana z masą ciała. Ciągłą poprawę parametrów lipidowych wykazano również przy stosowaniu wyższych dawek kabergoliny nawet po 12 miesiącach leczenia<sup>(42)</sup>.

## PODSUMOWANIE

Niekontrolowany przebieg prolaktynomy poprzez długotrwałą ekspozycję tkanek na nadmierne działanie prolaktyny może się wiązać z częstszym występowaniem istotnych zaburzeń morfologii i funkcji układu sercowo-naczyniowego. Wczesna diagnoza i szybkie rozpoczęcie leczenia prolaktynomy, mające na celu uzyskanie kontroli biochemicznej i ograniczenie powikłań związanych z masą guza, są najlepszą strategią ograniczania rozwoju powikłań ze strony układu sercowo-naczyniowego. Chorzy z prolaktynomą wymagają leczenia i opieki zespołów interdyscyplinarnych, z wykorzystaniem nowoczesnych narzędzi diagnostycznych, umożliwiających identyfikację powikłań ogólnoustrojowych już na etapie subklinicznym.

### Konflikt interesów

*Autrzy nie zgłaszają żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.*

## Piśmiennictwo

- Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR et al.; Endocrine Society: Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 273–288.
- Fernandez A, Karavitaki N, Wass JAH: Prevalence of pituitary adenomas: a community-based, cross-sectional study in Banbury (Oxfordshire, UK). *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010; 72: 377–382.
- Raappana A, Koivukangas J, Ebeling T et al.: Incidence of pituitary adenomas in Northern Finland in 1992–2007. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 4268–4275.
- Toulis KA, Robbins T, Reddy N et al.: Males with prolactinoma are at increased risk of incident cardiovascular disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2018; 88: 71–76.
- Krogh J, Selmer C, Torp-Pedersen C et al.: Hyperprolactinemia and the association with all-cause mortality and cardiovascular mortality. *Horm Metab Res* 2017; 49: 411–417.
- Pala NA, Laway BA, Misgar RA et al.: Metabolic abnormalities in patients with prolactinoma: response to treatment with cabergoline. *Diabetol Metab Syndr* 2015; 7: 99.
- Berinder K, Nyström T, Höybye C et al.: Insulin sensitivity and lipid profile in prolactinoma patients before and after normalization of prolactin by dopamine agonist therapy. *Pituitary* 2011; 14: 199–207.
- Arslan MS, Topaloglu O, Sahin M et al.: Preclinical atherosclerosis in patients with prolactinoma. *Endocr Pract* 2014; 20: 447–451.
- Erem C, Kocak M, Nuhoglu I et al.: Blood coagulation, fibrinolysis and lipid profile in patients with prolactinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010; 73: 502–507.
- Punjabi NM, Shahar E, Redline S et al.; Sleep Heart Health Study Investigators: Sleep-disordered breathing, glucose intolerance, and insulin resistance: the Sleep Heart Health Study. *Am J Epidemiol* 2004; 160: 521–530.
- Reuwer AQ, Twickler MT, Hutten BA et al.: Prolactin levels and the risk of future coronary artery disease in apparently healthy men and women. *Circ Cardiovasc Genet* 2009; 2: 389–395.
- Jiang XB, Zhang J, Li CL et al.: Subclinical impairment of left ventricular longitudinal function in patients with prolactinomas. *Endocr Pract* 2017; 23: 1379–1386.
- Therkelsen KE, Abraham TM, Pedley A et al.: Association between prolactin and incidence of cardiovascular risk factors in the Framingham Heart Study. *J Am Heart Assoc* 2016; 5: e002640.
- Limas CJ, Kroupis C, Haidaroglou A et al.: Hyperprolactinaemia in patients with heart failure: clinical and immunogenetic correlations. *Eur J Clin Invest* 2002; 32: 74–78.
- González C, Corbacho AM, Eiserich JP et al.: 16K-prolactin inhibits activation of endothelial nitric oxide synthase, intracellular calcium mobilization, and endothelium-dependent vasorelaxation. *Endocrinology* 2004; 145: 5714–5722.
- Hilfiker-Kleiner D, Kaminski K, Podewski E et al.: A cathepsin D-cleaved 16 kDa form of prolactin mediates postpartum cardiomyopathy. *Cell* 2007; 128: 589–600.
- Yamac H, Bultmann I, Sliwa K et al.: Prolactin: a new therapeutic target in peripartum cardiomyopathy. *Heart* 2010; 96: 1352–1357.
- Haring R, Völzke H, Vasan RS et al.: Sex-specific associations of serum prolactin concentrations with cardiac remodeling: longitudinal results from the Study of Health Pomerania (SHIP). *Atherosclerosis* 2012; 221: 570–576.
- de Assunção ARLE, Campos SMS, Miranda PAC et al.: Prolactinoma: a condition associated with hypoadiponectinemia. *Horm Metab Res* 2012; 44: 832–838.
- Serri O, Li L, Mamputu JC et al.: The influences of hyperprolactinemia and obesity on cardiovascular risk markers: effects of cabergoline therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006; 64: 366–370.
- Carrero JJ, Kyriazis J, Sonmez A et al.: Prolactin levels, endothelial dysfunction, and the risk of cardiovascular events and mortality in patients with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012; 7: 207–215.
- Reuwer AQ, Sondermeijer BM, Battjes S et al.: Microcirculation and atherothrombotic parameters in prolactinoma patients: a pilot study. *Pituitary* 2012; 15: 472–481.
- Delgado V, Biermasz NR, van Thiel SW et al.: Changes in heart valve structure and function in patients treated with dopamine agonists for prolactinomas, a 2-year follow-up study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2012; 77: 99–105.
- Caputo C, Prior D, Inder WJ: The need for annual echocardiography to detect cabergoline-associated valvulopathy in patients with prolactinoma: a systematic review and additional clinical data. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015; 3: 906–913.
- Friedrich N, Schneider HJ, Spielhagen C et al.: The association of serum prolactin concentration with inflammatory biomarkers – cross-sectional findings from the population-based Study of Health in Pomerania. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2011; 75: 561–566.
- Haring R, Friedrich N, Völzke H et al.: Positive association of serum prolactin concentrations with all-cause and cardiovascular mortality. *Eur Heart J* 2014; 35: 1215–1221.
- Reuwer AQ, van Zaane B, van Wissen M et al.: Prolactin is involved in the systemic inflammatory response in myocardial infarction. *Horm Metab Res* 2011; 43: 62–65.
- Fleseriu M, Hashim IA, Karavitaki N et al.: Hormonal replacement in hypopituitarism in adults: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101: 3888–3921.
- Greenman Y, Tordjman K, Stern N: Increased body weight associated with prolactin secreting pituitary adenomas: weight loss with normalization of prolactin levels. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998; 48: 547–553.
- Doknic M, Pekic S, Zarkovic M et al.: Dopaminergic tone and obesity: an insight from prolactinoma treated with bromocriptine. *Eur J Endocrinol* 2002; 147: 77–84.
- Auriemma RS, Granieri L, Galdiero M et al.: Effect of cabergoline on metabolism in prolactinomas. *Neuroendocrinology* 2013; 98: 299–310.
- Brandebourg T, Hugo E, Ben-Jonathan N: Adipocyte prolactin: regulation of release and putative functions. *Diabetes Obes Metab* 2007; 9: 464–476.
- Yavuz D, Deyneli O, Akpınar I et al.: Endothelial function, insulin sensitivity and inflammatory markers in hyperprolactinemic pre-menopausal women. *Eur J Endocrinol* 2003; 149: 187–193.
- Kok P, Roelfsema F, Frölich M et al.: Activation of dopamine D2 receptors simultaneously ameliorates various metabolic features of obese women. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2006; 291: E1038–E1043.
- Ling C, Svensson L, Odén B et al.: Identification of functional prolactin (PRL) receptor gene expression: PRL inhibits lipoprotein lipase activity in human white adipose tissue. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 1804–1808.
- Pelkonen R, Nikkilä EA, Grahné B: Serum lipids, postheparin plasma lipase activities and glucose tolerance in patients with prolactinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1982; 16: 383–390.
- Fahy U, Hopton MI, Hartog M et al.: The lipoprotein profile of women with hyperprolactinaemic amenorrhoea. *Hum Reprod* 1999; 14: 285–287.
- Barbosa FRP, dos Santos Silva CM, Lima GAB et al.: Prevalence of obstructive sleep apnea in patients with prolactinoma before and after treatment with dopamine agonists. *Pituitary* 2014; 17: 441–449.
- dos Santos Silva CM, Barbosa FRP, Lima GAB et al.: BMI and metabolic profile in patients with prolactinoma before and after treatment with dopamine agonists. *Obesity (Silver Spring)* 2011; 19: 800–805.
- Tuzcu A, Bahceci M, Dursun M et al.: Insulin sensitivity and hyperprolactinemia. *J Endocrinol Invest* 2003; 26: 341–346.
- Inancli SS, Usluogullari A, Ustu Y et al.: Effect of cabergoline on insulin sensitivity, inflammation, and carotid intima media thickness in patients with prolactinoma. *Endocrine* 2013; 44: 193–199.
- Ciresi A, Amato MC, Guarnotta V et al.: Higher doses of cabergoline further improve metabolic parameters in patients with prolactinoma regardless of the degree of reduction in prolactin levels. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2013; 79: 845–852.