



Özgün Araştırma / Original Article

## Prolaktinoma Tanılı Hastalarda Prediyabet Sıklığı

Emine Kartal Baykan <sup>ID<sup>1</sup></sup>, Nazlıgül Karaüzüm Yalçın <sup>ID<sup>2</sup></sup>, Ünsal Aydın <sup>ID<sup>3</sup></sup>, Şenay Durmaz <sup>ID<sup>4</sup></sup>, Ahmet Veli Şanıbaşı <sup>ID<sup>2</sup></sup>, İdris Baydar <sup>ID<sup>2</sup></sup>, Aykut Turhan <sup>ID<sup>2</sup></sup>, Ayşe Çarlıoğlu <sup>ID<sup>1</sup></sup>

1 Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları AB, Erzurum, Türkiye

2 Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dahiliye AB, Erzurum, Türkiye

3 Özel Adana Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları, Adana, Türkiye

4 Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları ABD, Kırıkkale, Türkiye

Geliş: 11.07.2019; Revizyon: 27.05.2020; Kabul Tarihi: 03.06.2020

### Öz

**Amaç:** Prolaktinin (PRL) çeşitli hayvan türlerinde glikoz intoleransı, hiperinsülinemi ve insülin direncini indüklediği daha önce yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Biz bu çalışmada prolaktinoma tanılı hastalarda metabolik etkilere yönelik daha fazla bilgi edinmeyi ve prediyabet sıklığını göstermeyi amaçladık.

**Yöntemler:** Çalışmamıza kliniğimizde takip ettiğimiz bilinen kronik hastalığı olmayan 30 prolaktinoma tanılı hasta ve kontrol grubu olarak benzer yaş, cinsiyet ve vücut kitle indeksi (VKİ)'ne sahip 66 sağlıklı insan dahil edildi. Antropometrik parametreler (boy, kilo, VKİ) ve serum hbA1c, açlık kan plazma glukozu (APG), PRL değerleri ölçüldü.

**Bulgular:** Prolaktinomalı hastalarda prediyabet anlamlı bir şekilde yüksek bulundu. Prolaktinoma ile APG arasında pozitif koreleasyon saptandı. Prolaktinoma ile VKİ arasında pozitif koreleasyon saptandı.

**Sonuç:** Prolaktinomalı hastalarda prediyabet sıklığında artış saptandı. Prolaktinoma ile APG yüksekliği ve VKİ'ndeki artış anlamlı bir şekilde ilişkiliydi.

**Anahtar kelimeler:** Prolaktinoma, prediyabet, vücut kitle indeksi

DOI: 10.5798/dicletip.

**Correspondence / Yazışma Adresi:** Nazlıgül Karaüzüm Yalçın, Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dahiliye AB, Erzurum, Türkiye e-mail: nazligulkarazum@gmail.com

## Prediabetes Frequency in Patients With Prolaktinoma

**Objective:** Objective: Studies have shown that prolactin (PRL) induces glucose intolerance, hyperinsulinemia and insulin resistance in various animal species. In this study, we aimed to get more information about the metabolic effects of prolactinoma in patients diagnosed with prolactinoma and to show the frequency of prediabetes in these patients.

**Methods:** The study included 30 patients with prolactinoma without any chronic disease in our clinic and 66 healthy people with similar age, gender and body mass index (BMI) as the control group. Anthropometric parameters (height, weight, BMI), serum HbA1c, fasting blood plasma glucose (FPG) and PRL values were measured.

**Results:** Prediabetes was significantly higher in patients with prolactinoma. There was a positive correlation between prolactinoma and FPG. and BMI. A positive correlation was found between prolactinoma and BMI.

**Conclusion:** An increased frequency of prediabetes was detected in patients with prolactinomas. Prolactinoma was significantly associated with increased FPG and increased BMI.

**Keywords:** Prolactinoma, prediabetes, body mass index.

### GİRİŞ

Hiperprolaktinemi, hipotalamo-hipofizer yolakta en sık gözlenen endokrin hastalıktır. Toplumda prevalansı %0,4-17 arasındadır. En sık ovülasyon bozukluğu görülen kadınlarda (%9-17) saptanır<sup>1</sup>. Hastaların %70'den fazlası kadındır<sup>2</sup>. Gebelik, primer hipotiroidi ve PRL düzeyini etkileyen ilaç kullanımı en sık rastladığımız hiperprolaktinemi nedenleridir. Bu nedenleri ekarte ettiğimizde en önemli kronik hiperprolaktinemi sebebi prolaktinomadır. Prolaktinoma otopsi serilerinde fonksiyonel hipofiz adenomları içerisinde en fazla saptanandır<sup>3</sup>. Prolaktinomalar hormon sekrete eden hipofiz tümörleri arasında en sık rastlanılan formdur<sup>4,5</sup>. Tüm hipofiz tümörlerinin yaklaşık %40'ını oluştururlar<sup>6</sup>. Prediyabet terimi, kan şekeri düzeylerinin diyabet tanısı konacak kadar yüksek olmadığı, ancak normal kabul edilen değerlerin de üzerinde olduğu durumlarda kullanılmaktadır. Açlık plazma glukozunun (APG) 100-125 mg/dL arasında olması "bozulmuş açlık glukozu (BAG)" ve/veya oral glukoz tolerans testinde 75 g glukoz sonrası 2. saat plazma glukozunun 140-199 mg/dL olması "bozulmuş glukoz toleransı (BGT)" ve/veya HbA1c değerlerinin %5,7-6,4 olması prediyabet olarak kabul edilir<sup>7</sup>. Prediyabet tanısı alan çoğu insanda aynı zamanda insülin direnci de

mevcuttur<sup>8</sup>. Prediyabet hem diyabet hem de kardiyovasküler hastalık riskini artırmaktadır. Hem BAG hem de BGT, obezite (özellikle visceral veya santral), hipertansiyon ve dislipidemi ile ilişkilidir<sup>9</sup>.

Prolaktinoma son zamanlarda bir çok çalışmada obezite ve onun insülin direnci ve metabolik sendrom gibi komplikasyonları ile ilişkilendirilmiştir<sup>10-12</sup>. PRL pankreas ve adrenal bez üzerine doğrudan etkileri gösterilmiştir<sup>13,14</sup>. PRL gebelikte pankreas beta hücresi üzerinden glukoz dengesinin sağlanmasına olumlu etkide bulunur. Ancak prolaktinomaya sekonder hiperprolaktinemide PRL yükseklği insülin direncini artırır<sup>14</sup>.

Biz bu çalışmada prolaktinoma tanılı hastalarda metabolik etkilere yönelik daha fazla bilgi edinmeyi ve prolaktinomada prediyabet sıklığını göstermeyi amaçladık.

### YÖNTEMLER

Bu çalışma Endokrinoloji, İç hastalıkları polikliniğine başvuran prolaktinoma tanılı hastaların ve kontrol grubu olarak sağlıklı insanların çalışmaya dahil edildiği vaka-kontrol araştırmasıdır. Katılımcılara yazılı bilgilendirilmiş onamlar imzalatılmıştır. Araştırma için Sağlık Bilimleri Üniversitesi Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nden 21.01.2019 tarihinde

37732058-514.10 sayılı etik kurul kararı alınmıştır.

Çalışmamıza kliniğimizde takip ettiğimiz bilinen kronik hastalığı olmayan 30 prolaktinoma tanılı hasta (en az iki kez yüksek PRL seviyesi olan ve hipofiz adenomunun manyetik rezonans görüntüleme (MRI) kanıtı olan hastalar dahil edildi) (K/E: 27/3, yaş 39,4±9,0). Kontrol grubu olarak benzer yaş, cinsiyet ve vücut kitle indeksi (VKİ)'ne sahip 66 sağlıklı insan (K/E:64/2, yaş 36,5±11,1) dahil edildi.

Antropometrik parametreler (boy, kilo, VKİ) ve serum hbA1c, APG, PRL ölçüldü. Kan örnekleri 12 saat açlıktan sonra alındı. APG100-125 mg/dL arasında "BAG" olan ve/veya oral glukoz tolerans testinde 75 g glukoz sonrası 2. saat plazma glukozu 140-199 mg/dL "BGT" olan ve/veya HbA1c değerleri %5,7-6,4 olan hastalar prediyabet olarak kabul edildi.

PRL ölçümü Abbott Architect i2000 (USA) otoanalizöründe kemilüminesan mikropartikül immünoassay yöntemi ile yapıldı. APG ölçümleri Abbott Architect c16000 (USA) otoanalizörü kullanarak yapıldı.

Serum PRL normal aralığı kadınlarda 1-27 µg / L, erkeklerde 1-20 µg / L olarak alındı.

### İstatiksel Analiz

Veriler IBM SPSS 20 istatistik analiz programı kullanılarak analiz edildi. Veriler ortalama, standart sapma olarak gösterildi. ShapiroWilk testi sürekli değişkenlerin normal dağılımı için kullanıldı. Independent Samples t testi iki bağımsız grup arasındaki karşılaştırmalarda normal dağılım sağlandığı durumda (VKİ ve yaş) kullanıldı. İki bağımsız grup arasındaki karşılaştırmada normal dağılım sağlanmadığında (PRL) Mann Whitney U testi kullanıldı. Pearson korelasyon testi iki devamlı değişkenin karşılaştırılmasında normal dağılım sağlanıyorsa kullanıldı. Spearman korelasyon testi ise normal dağılım sağlanmıyorsa kullanıldı. Bulgular %95 güven aralığında ve

istatistiksel anlamlılık düzeyi p<0,05 olarak kabul edildi.

### BULGULAR

Tablo I, araştırma grubunun parametre değerlerini ve özelliklerini göstermektedir. Çalışmamıza 30 prolaktinoma hastası ve kontrol grubu olarak benzer yaş, cinsiyet ve VKİ'ye sahip 66 sağlıklı insan dahil edildi. Hastalar %90 (n:27) kadın ve %10 (n:3) erkekten oluşmaktaydı. Hastaların tanı anındaki ortalama yaşı 39,4 yıldır. Kontrol grubunun %96'sı (n:64) kadın, %4'ü (n:2) erkek ve tanı anındaki ortalama yaş 36,5 yıldır.

**Tablo I:** Çalışma grubunun parametre değerleri ve özellikleri

	Grup	Ortalama	Standart Sapma	P değeri
YAŞ	Kontrol	36,5	11,11	0,210
	Prolaktinoma	39,4	9,00	
VKİ	Kontrol	27,2	5,24	0,76
	Prolaktinoma	26,9	3,63	
PROLAKTİN	Kontrol	13,4	5,65	0,00
	Prolaktinoma	166,4	82,34	

Prolaktinoma tanılı hastalardan beşinde prediyabet saptandı. Kontrol grubunda ise prediyabet yoktu. Prolaktinoma tanılı hastalar ile sağlıklı kontrol grubu kıyaslandığında prediyabet sıklığı prolaktinomali hastalarda artmış olarak bulundu (p 0.001) (Tablo II). PRL ile APG arasında pozitif korelasyon saptandı (p 0,039). PRL ile VKİ arasında pozitif korelasyon saptandı (p 0,00) (Tablo III).

**Tablo II:** Prolaktinoma ve Prediyabet

	Kontrol	Prolaktinoma	Toplam
Prediyabet Yok	66	25	91
Prediyabet Var	0	5	5
Toplam	66	30	96

P 0,001

**Tablo III:** PRL ile Diğer Parametrelerin Korelasyon Değerlendirilmesi

Değişkenler	Korelasyon katsayısı	P değeri (2-tailed)
PREDİYABET	0,259	0,111
YAŞ	0,287	0,076
VKİ	0,542**	0,000
CİNSİYET	0,188	0,251
APG	0,332*	0,039

\*\* Korelasyon 0,01 düzeyinde anlamlıdır (2-tailed).

\*Korelasyon 0,05 düzeyinde anlamlıdır (2-tailed).

## TARTIŞMA

PRL çok fonksiyonlu bir hipofiz hormonudur. Prolaktinoma tanılı hastalarda, yüksek prolaktin değerlerinin metabolik değişikliklere sebep olduğu birçok çalışmada saptanmıştır. PRL hormonunun kronik yüksekliğinin vücut kitle indeksi, insülin direnci, tip 2 diyabetes mellitus ile ilişkisi araştırılmıştır. Ancak şimdiye kadar prolaktinoma ve prediyabet sıklığı konusunda herhangi bir araştırma yapılmadığı saptanmıştır.

Çalışmamızda prolaktinoma tanılı hastalar ile sağlıklı kontrol grubu kıyaslandığında prediyabet sıklığını prolaktinomali hastalarda artmış olarak bulduk ve prolaktinoma tanılı hastaların PRL düzeyleri ile APG arasında pozitif korelasyon saptadık. Nazir A. Pala ve arkadaşlarının<sup>15</sup> yaptığı çalışmada da prolaktinoma tanılı hastaların, kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek APG düzeylerine sahip olduğu gösterilmiştir. Hiperprolaktinematik hastalarda bazal ve uyarılmış insülin düzeyleri yüksek olarak bulunmuş. Hiperprolaktinematik hastalarda insülin direnci normal popülasyona göre yüksek saptanmıştır.

Asai-Sato ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada insan yağ dokusu kaynaklı adiposit spesifik protein olan adiponektinin, insülin

duyarlılığı ile pozitif ilişkili bulmuşlar ve in vitro olarak PRL'nin adiponektin üretimini baskıladığını göstermişlerdir<sup>16</sup>.

Hiperprolaktinematik insülin duyarlılığında değişme olup olmadığını belirlemek için yapılan bir çalışmada, prolaktinomali hastalarda adenom başarılı bir şekilde çıkarılmadan önce ve sonra glukoz, insülin, PRL, GH ve kortizol tetkikleri incelenmiş.

Hiperprolaktinematik insülin duyarlılığının selektif adenomektomi ile elde edilen normoprolaktinemiye göre daha düşük olduğu gösterilmiştir<sup>12</sup>.

Prolaktinomanın hiperlipidemi, düşük plazma lipoprotein lipaz aktivitesi ve insülin direnci ile karakterize metabolik anormalliklerle ilişkili olduğu saptanmıştır<sup>17,18</sup>.

Hiperprolaktinemi, aterosklerozun erken belirleyicileri olan bozulmuş endotel fonksiyonu ve azalan insülin duyarlılığı ile ilişkilidir. Bu değişiklikler, tedavi edilmemiş vakalarda ateroskleroz gelişimine yatkınlık gösterebilir<sup>19</sup>.

Çalışmamızda PRL düzeyleri ile VKİ arasında pozitif korelasyon saptadık. Yapılan çalışmalarda hiperprolaktinemi vücut kompozisyonunda değişiklik, yağ oranında artış, artmış VKİ, insülin direnci ve metabolik sendrom arasında bir ilişki saptanmıştır<sup>20,21</sup>. Bunun sebebi olarak santral sinir sisteminde dopaminerjik tonusun bozulması ve lipogenezin uyarılması düşünülmektedir<sup>22</sup>. Hiperprolaktineminin gıda alımını ve yağ birikimini artırarak obeziteye sebep olabileceği gösterilmiştir<sup>10,23</sup>. İnsan yağ dokusu hücrelerinde PRL reseptörleri de gösterilmiştir<sup>22</sup>.

Makroprolaktinoma hastalarında ortalama VKİ, inaktif adenomlu hastaların VKİ'den anlamlı derecede yüksektir. Genel popülasyonla karşılaştırıldığında, makroprolaktinomali

hastalarda VKİ anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır<sup>24,25</sup>.

Prolaktinomali hastalarda tedavi öncesi ve tedavi sonrası yapılan çalışmalarda uzun etkili dopamin agonisti bromokriptin, dopaminerjik aktiviteyi artırarak, prolaktinomali hastalarda PRL seviyelerini azaltmaya ek olarak vücut ağırlığını ve olası vücut kompozisyonunu etkileyebildiği saptanmıştır<sup>10</sup>. Tedavi sonucu normoprolaktinemi sağlanması ile VKİ tamamen normale gelmesi de metabolik parametrelerde düzelme, kilo kaybı, insülin duyarlılığında artma görülmüştür<sup>20</sup>. Tedavi sonrası normal PRL düzeyleri olan hastalarda düşük vücut yağ içeriğinin, düzenli dopamin agonist tedavisinin bir sonucu olarak yeterli dopamin reseptör tip 2 aktivasyonunun metabolik etkilerine bağlı olması muhtemeldir. Bu bulgu, prolaktinomali kadınlarda dopamin agonistleri ile uygun tedavinin önemini güçlendirir, bu da PRL seviyelerini normaleştirmenin yanında, vücut yağ içeriğini ve bunun sonucu olarak metabolik sendrom ve komplikasyonlarının geliştirme riskini azaltır<sup>21,26</sup>.

Ayrıca prolaktinomali hastalarda tedavi sonrasında insülin duyarlılığında artış ve glukoz toleransında artma saptanmıştır<sup>27,28</sup>.

Bizim çalışmamızla prolaktinomali hastalarda prediyabet sıklığı artmış, vücut kitle indeksi ile pozitif korelasyon saptanmıştır. Bu olumsuz metabolik sonuçlar kardiyovasküler riski arttırmakta, mortaliteyi morbiditeyi olumsuz etkilemektedir. Prolaktinoma tanılı hastalar prediyabet ve metabolik sendrom açısından daha fazla risk altında olup yakından izlenmelidirler.

**Etik Kurul Kararı:** Araştırma için Sağlık Bilimleri Üniversitesi Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nden 21.01.2019 tarihinde 37732058-514.10 sayılı etik kurul kararı alınmıştır.

**Çıkar Çatışması Beyanı:** Yazarlar çıkar çatışması olmadığını bildirmişlerdir.

**Finansal Destek:** Bu çalışma her hangi bir fon tarafından desteklenmemiştir.

**Declaration of Conflicting Interests:** The authors declare that they have no conflict of interest.

**Financial Disclosure:** No financial support was received.

## KAYNAKLAR

1. Biller B, Luciano A, Crosignani P, et al.: Guidelines for the diagnosis and treatment of hyperprolactinemia. The Journal of reproductive medicine 1999; 44 (12 Suppl): 1075-84.
2. Mindermann T, Wilson CB: Age-related and gender-related occurrence of pituitary adenomas. Clinical Endocrinology 1994; 41: 359-64.
3. Nomikos P, Buchfelder M, Fahlbusch R: Current management of prolactinomas. Journal of neuro-oncology 2001; 54: 139-50.
4. Fernandez A, Karavitaki N, Wass JA: Prevalence of pituitary adenomas: a community-based, cross-sectional study in Banbury (Oxfordshire, UK). Clinical endocrinology 2010; 72: 377-82.
5. Daly AF, Rixhon M, Adam C, et al.: High prevalence of pituitary adenomas: a cross-sectional study in the province of Liege, Belgium. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2006; 91: 4769-75.
6. Daly AF, Tichomirowa MA, Beckers A: The epidemiology and genetics of pituitary adenomas. Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism 2009; 23: 543-54.
7. Association AD: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes care 2014; 37 (Supplement 1): S81-S90.

8. Ferrannini E, Gastaldelli A, Iozzo P: Pathophysiology of prediabetes. *Medical Clinics* 2011; 95: 327-339.
9. Association AD: Executive summary: Standards of medical care in diabetes--2014. *Diabetes care* 2014; 37:S5.
10. Doknic M, Pekic S, Zarkovic M, et al: Dopaminergic tone and obesity: an insight from prolactinomas treated with bromocriptine. *European journal of endocrinology* 2002; 147: 77-84.
11. Shibli-Rahhal A, Schlechte J: The effects of hyperprolactinemia on bone and fat. *Pituitary* 2009; 12: 96-104.
12. Serri O, Beauregard H, Rasio E, Hardy J: Decreased sensitivity to insulin in women with microprolactinomas. *Fertility and sterility* 1986; 45: 572-4.
13. Park S, Kim DS, Daily JW, Kim SH: Serum prolactin concentrations determine whether they improve or impair  $\beta$ -cell function and insulin sensitivity in diabetic rats. *Diabetes/metabolism research and reviews* 2011; 27: 564-74.
14. Glasow A, Breidert M, Haidan A, et al: Functional aspects of the effect of prolactin (PRL) on adrenal steroidogenesis and distribution of the PRL receptor in the human adrenal gland. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 1996; 81: 3103-11.
15. Pala NA, Laway BA, Misgar RA, Dar RA: Metabolic abnormalities in patients with prolactinoma: response to treatment with cabergoline. *Diabetology & metabolic syndrome* 2015; 7: 99.
16. Asai-Sato M, Okamoto M, Endo M, et al: Hypoadiponectinemia in lean lactating women: Prolactin inhibits adiponectin secretion from human adipocytes. *Endocrine journal* 2006; 53: 555-62.
17. Tuzcu A, Bahceci M, Dursun M, Turgut C, Bahceci S: Insulin sensitivity and hyperprolactinemia. *Journal of endocrinological investigation* 2003; 26: 341-6.
18. Pelkonen R, Nikkilä EA, Grahne B: Serum lipids, postheparin plasma lipase activities and glucose tolerance in patients with prolactinoma. *Clinical endocrinology* 1982; 16: 383-90.
19. Yavuz D, Deyneli O, Akpinar I, et al: Endothelial function, insulin sensitivity and inflammatory markers in hyperprolactinemic pre-menopausal women. *European Journal of Endocrinology* 2003; 149: 187-94.
20. Santos-Silva CM, Barbosa FR, Lima GA, et al: BMI and metabolic profile in patients with prolactinoma before and after treatment with dopamine agonists. *Obesity* 2011; 19: 800-5.
21. Naliato EC, Violante AH, Caldas D, et al: Body fat in nonobese women with prolactinoma treated with dopamine agonists. *Clinical endocrinology* 2007; 67: 845-52.
22. 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. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2003; 88: 1804-8.
23. Moore BJ, Gerardo-Gettens T, Horwitz BA, Stern JS: Hyperprolactinemia stimulates food intake in the female rat. *Brain research bulletin* 1986; 17: 563-9.
24. Goede D, Hauser R: Increased prevalence of high Body Mass Index in patients presenting with pituitary tumours: severe obesity in patients with macroprolactinoma. *Swiss medical weekly* 2006; 136 (1516).
25. Creemers L, Zelissen P, Van't Verlaat J, Koppeschaar H: Prolactinoma and body weight: a retrospective study. *European Journal of Endocrinology* 1991; 125: 392-6.

26. Greenman Y, Tordjman K, Stern N: Increased body weight associated with prolactin secreting pituitary adenomas: weight loss with normalization of prolactin levels. *Clinical endocrinology* 1998; 48: 547-53.

27. Berinder K, Nyström T, Höybye C, Hall K, Hulting A-L: Insulin sensitivity and lipid profile in prolactinoma patients before and after normalization of prolactin by dopamine agonist therapy. *Pituitary* 2011; 14: 199-207.

28. Landgraf R, Landgraf-Leurs M, Weissmann A, et al.: Prolactin: a diabetogenic hormone. *Diabetologia* 1977; 13: 99-104.