

EFECTUL PROLACTINEI ASUPRA ȚESUTULUI ADIPOS ȘI POSIBILELE IMPLICAȚII PRACTICE

CARMEN IULIA TOMA¹, ILEANA DUNCEA²

¹Clinica de Endocrinologie Cluj-Napoca

²Catedra de Endocrinologie, UMF Cluj-Napoca

Rezumat

Obezitatea, acceptată ca o reală problemă de sănătate a populației generale, necesită o abordare atât preventivă, cât și terapeutică. Obezitatea este un participant activ la creșterea riscului de boală și invaliditate, costurile complicațiilor ei sunt enorme, iar prevalența a atins în unele țări proporții epidemice.

Nivelul crescut de prolactină din sarcină sau alăptare este recunoscut că influențează metabolismul lipidic și glucidic. Noi informații cu privire la efectele ei asupra proceselor metabolice, în afara acestei perioade, susțin reevaluarea prolactinei ca hormon metabolic. La nivelul țesutului adipos alb uman, prolactina supresează formarea depozitelor lipidice și eliberarea adipokinelor, pentru ca la nivelul celulei insulare pancreatice să promoveze secreția insulinică. Pare să fie astfel implicată în susținerea insulino-rezistenței și apariția sindromului metabolic.

Cuvinte cheie: obezitate, hiperprolactinemie, țesut adipos alb, insulino-rezistență, sindrom metabolic.

EFFECT OF PROLACTIN ON THE ADIPOSE TISSUE – POSSIBLE CLINICAL IMPLICATIONS

Abstract

Obesity, only recently recognized as a health problem for the general population, demands a preventive, as well as a therapeutic approach. It is also an active risk factor for disease and disability, its complications cost enormously, and in some countries, its prevalence reached epidemic proportions.

During pregnancy and breast-feeding, high levels of prolactin are recognized to influence sugar and lipid metabolism. New information about its involvement in the metabolic status outside pregnancy sustains its reevaluation as a metabolic hormone. In the white adipose tissue, prolactin inhibits lipogenesis and adipokines release, while at the pancreatic level it promotes insulin secretion. It seems that it might be implicated in promoting insulin-resistance, and thus being directly involved in the appearance of the metabolic syndrome.

Keywords: obesity, hyperprolactinemia, white adipose tissue, insulin-resistance, metabolic syndrome.

Introducere

Efectul indirect al prolactinei asupra depozitării și metabolizării țesutului adipos este bine cunoscut în literatura de specialitate, iar recent au fost descriși o serie de receptori situați chiar la nivelul adipocitului, prin intermediul cărora prolactina ar exercita efecte directe asupra

acestuia [1,2]. Având în vedere impactul metabolic important al hiperprolactinemiei, se ridică întrebarea dacă acest aspect ar trebui sau nu evaluat în abordarea clinică și terapeutică endocrinologică.

Pe de altă parte, dezvoltarea explozivă a societății de consum, precum și progresul economic, au propulsat patologia nutrițională, reprezentată în special de obezitate, în prim planul studiului medical. Astfel, analiza fiziopatologiei țesutului adipos, precum și evaluarea sindromului metabolic, au devenit obiective importante în noile tendințe

Articol intrat la redacție în data de: 23.02.2012

Primit sub formă revizuită în data de: 13.03.2012

Acceptat în data de: 20.03.2012

Adresa pentru corespondență: Toma.Iulia@umfcluj.ro

ale cercetării științifice internaționale. Patologia endocrină este adeseori asociată obezității, dar investigațiile se axează în special pe studiul hormonilor tiroidieni sau steroizi, uitând poate o altă cauză, și anume efectul prolactinei.

Articolul de față încearcă să puncteze legăturile strânse între țesutul adipos și prolactină, precum și implicațiile practice ce derivă din acest aspect.

Prolactina – un hormon versatil

Prolactina este un hormon peptidic, format din 199 de aminoacizi, fiind identificat încă din 1928 ca un hormon lactogen ce stimula secreția lactată la iepuri [3]. La om este purificată și identificată abia în 1970, până în acel moment fiind confundată cu hormonul somatotrop, aflat într-o cantitate mult mai mare la nivelul hipofizei anterioare.

Producția de prolactină este preponderent la nivelul anterohipofizei, cu toate că la om au fost identificate și alte zone extra-pituitare de secreție (țesutul adipos, glanda mamară, prostată, tegument, țesut cerebral sau celule imune) [4]. Funcția ei a fost pe larg descrisă, în prezent fiindu-i atribuite peste 300 de roluri, în creșterea și dezvoltarea organismului, în imunitate, rol metabolic și endocrin, osmoreglare sau reproducere [1,5].

Celulele lactotrope pituitare prezintă capacitatea de a secreta spontan prolactină, astfel încât reglarea secreției se va realiza doar prin control inhibitor, obținut prin intermediul moleculelor PIF (prolactin inhibitory factor), provenite de la neuronii hipotalamici cu secreție neuroendocrină. Deși controversată la început, definirea dopaminei ca și principal factor inhibitor al secreției de prolactină este acceptată în totalitate în prezent, dar alături de ea mai participă și somatostatina sau GABA (acidul gamma-aminobutiric) [5]. Factori adiționali sunt probabil asociați la reglarea secreției, amintind aici vasopresina sau factorii de mediu de tipul luminii, stresului, stimulilor olfactivi sau sunetului [5]. Prolactina, ea însăși, poate stimula direct secreția și eliberarea dopaminei hipotalamice, realizând astfel o buclă ultrascurtă de feed-back negativ [6].

Receptorul pentru prolactină

Receptorul pentru prolactină face parte din familia receptorilor citokinici de clasă I, fiind asemănător cu cel pentru hormonul de creștere. Acest tip de receptor este format dintr-un domeniu extracelular, unul transmembranar și un al treilea intracelular. Legarea moleculei de prolactină pe capătul extramembranar al receptorului produce dimerizarea sa, declanșându-se astfel activarea semnalului intracelular [1,7]. Receptorul prezintă mai multe izoforme, scurte, intermediare sau lungi, în funcție de lungimea porțiunii intracelulare. O explicație pentru rolul atât de pleiomorf al prolactinei în diferite țesuturi ar putea fi reprezentată de exprimarea a diferite izoforme ale receptorului său, obținute prin splicing alternativ [8].

Transcripția receptorului prolactinic (PRL-R) într-o manieră țesut specifică se realizează prin intermediul a

numeroși promotori, aflați la nivelul cromozomului 5 [9]. Expresia receptorului poate, de asemenea, să fie alterată de nivelul prolactinei circulante sau de utilizarea hormonilor steroizi.

PRL-R sunt larg răspândiți în diferite țesuturi, fiind extensiv studiați, dar prezența lor la nivelul țesutului adipos uman a fost negată inițial, considerându-se că efectul prolactinei la acest nivel era strict indirect. Începând cu 2000, Ling și colaboratorii au reușit să evidențieze prezența a 3 izoforme ale PRL-R la nivelul celulei adipoase la șoarece [2], iar în 2005 a fost posibilă izolarea receptorilor în țesutul adipos uman, precum și demonstrarea efectului in vitro al prolactinei asupra metabolismului celulei adipoase umane [10].

Aspecte generale privind țesutul adipos

Țesutul adipos reprezintă cea mai importantă rezervă de energie a organismului, dar posedă în aceeași măsură și numeroase efecte endocrine [11].

Cea mai mare parte a țesutului adipos uman este reprezentată de țesutul adipos alb, la rândul său alcătuit din adipocite, înconjurate de țesut conjunctiv bine vascularizat, populat de macrofage, precursori ai adipocitelor, fibroblaste și alte tipuri de celule. Cantitatea cea mai mare de țesut adipos alb se regăsește la nivel subcutanat și perivisceral, stocând trigliceridele vitale pentru supraviețuire [12]. Peste 20% din cantitatea de trigliceride aflate la acest nivel provin din sinteza de novo a acizilor grași liberi, plecând de la precursorii carbohidrați, proces numit lipogeneză. Un prim pas limitant al lipogenezei o reprezintă formarea malonil-CoA (malonil-coenzima A), care la rândul ei poate fi împiedicată de prezența prolactinei la acest nivel [13].

Țesutul adipos formează și secretă adipokinele, o serie de hormoni, citokine și molecule specifice, iar acestea, la rândul lor, sunt strâns implicate în homeostazia metabolică a organismului, cu acțiune principală asupra ficatului, tractului gastrointestinal, mușchiului sau asupra creierului [11]. Producția aberantă de adipokine este asociată apariției sindromului metabolic, al diabetului zaharat sau patologiei cardiovasculare [14]. Dintre adipokinele secretate, leptina și adiponectina par să fie cele influențate în mod special de acțiunea prolactinei.

Leptina este produsă în mare parte în țesutul adipos alb, iar nivelul ei plasmatic este corelat cu depozitele energetice, restricționând astfel aportul alimentar și stimulând oxidarea macronutrienților. Concentrația ei va fi proporțională cu masa de țesut adipos existent, cu mărirea adipocitului și cu conținutul de trigliceride. Pe de altă parte, adiponectina pare să fie supresată în cazul apariției obezității. Efectul ei va fi accelerarea procesului oxidativ al acizilor grași din țesutul muscular, scăderea nivelului de glucoză plasmatică, precum și creșterea producției hepatice de glucoză [15,16,17].

O altă proteină secretată la acest nivel, cu posibil rol în obezitate este și rezistina. Această proteină prezintă

nivele crescute în obezitatea genetică sau de aport. Administrarea rezistinei la animal poate produce toleranță alterată la glucoză și o activitate insulinică deficitară [15].

Efectul global al prolactinei asupra greutateii corporale, sindromului metabolic și celulei adipoase

Creșterea cronică a nivelurilor de PRL indusă de antagoniștii dopaminergici este asociată creșterii aportului alimentar, cu toate că acumularea de țesut adipos nu a fost cuantificată cu exactitate [18,19]. Cu toate acestea, până în prezent, normalizarea nivelurilor de PRL la acești pacienți nu este întotdeauna urmată de scăderea ponderală, și, chiar dacă aceasta apare, nu poate fi corelată cu rapiditatea scăderii nivelurilor hormonale.

Demonstrarea existenței receptorilor pentru prolactină de la nivelul țesutului adipos uman a confirmat efectul direct pe care acest hormon îl exercită la acest nivel, iar in vitro prolactina reduce activitatea lipoproteinlipazei din celula adipoasă. Chiar mai mult, au fost probate efectele inhibitorii ale prolactinei asupra formării de malonil-coA, ceea ce duce la scăderea captării acizilor grași liberi și a glucozei la nivelul adipocitului și, invariabil, la scăderea lipogenezei [10,20].

Datele privitoare la asocierea prolactinei cu leptina sunt încă deschise discuției. Dacă unele studii realizate pe animale sugerează o astfel de legătură (nivelele de leptină sunt mult mai crescute la populațiile de șoareci ce prezintă supraexpresia genei pentru PRL și mult scăzute la populațiile de șoareci knock-out pentru gena PRL), cele realizate pe țesut adipos uman sunt insuficiente [21,22,23].

Efectul inhibitor al prolactinei asupra adiponectinei este sugerat de scăderea nivelului seric de adiponectină la populațiile de șoareci la care s-a administrat în exces prolactină [10,24].

Prolactina interferează, de asemenea, cu efectul insulinei asupra celulei adipoase. Prin scăderea activității lipoproteinlipazei adipocitare, intervine în clearance-ul acizilor grași aflați în circulație, iar prin efectul asupra adiponectinei, scade disponibilitatea glucozei și acizilor grași liberi din periferie [25,26].

Așa cum am precizat anterior, receptorul prolactinei face parte din familia receptorilor citokinici non-tirozinkinazici, mai exact fără activitate enzimatică, motiv pentru care în activarea lor sunt asociați cu diferite kinaze. Controlul negativ al activării acestor receptori, în vederea prevenirii suprastimulării, se realizează prin intermediul mai multor tirozin-fosfataze. Printre acestea se regăsesc și proteinele supresoare ale semnalului citokinic (SOCS) [27]. Studii realizate anterior au putut să evidențieze că prolactina poate crește direct expresia SOCS la nivelul celulei adipoase [27]. Emanuelli și colaboratorii săi au evidențiat, încă din 1999, că proteinele SOCS pot, la nivelul celulei adipoase, să inhibe activarea insulinei [28,29], fapt care, asociat afirmațiilor anterioare, poate să schițeze un posibil rol al prolactinei în activarea insulinoresistenței

țesutului adipos.

Toate cercetările recente au investigat efectul prolactinei asupra insulinoresistenței, fără însă a cuantifica intensitatea efectului dependent de nivelul plasmatic hormonal. Parks și colaboratorii săi au reușit să probeze că hiperprolactinemia exacerbează rezistența la insulină și scade capacitatea secretorie insulinică la șoarecii diabetici [30], efectul fiind dependent de doza de prolactină administrată.

La om, peste 30% din cantitatea de interleukină-6 (IL-6) provine de la nivelul țesutului adipos. Concentrațiile par să fie mai ridicate la nivel perivisceral, decât subcutanat și sunt asociate cu risc crescut de boală coronariană, ateroscleroză sau angină pectorală instabilă [12]. Pe de altă parte, este bine știută implicarea prolactinei în reglarea răspunsului imun, putând și ea să participe la fenotipul aterosogenic, prin stimularea creșterii markerilor inflamatorii, printre care se regăsește și IL-6 [31].

Studii clinice ce au evaluat pacientele diagnosticate cu tumori secretante de prolactină au subliniat faptul că reducerea insulino-resistenței în cazul pacientelor tratate nu era obligatoriu asociată cu scăderea ponderală [33,34]. Această constatare pare să fie susținută de faptul că la pacientele obeze există o reducere a numărului de receptori dopaminergici de tip 2 de la nivelul țesutului cerebral [34]. Tratamentul pacientelor cu agoniști dopaminergici, chiar dacă normalizează rapid nivelele prolactinei, nu modifică și greutatea corporală. Cu toate acestea se poate obține îmbunătățirea indicelui HOMA-IR, a nivelurilor glucozei plasmatice sau a trigliceridelor [35,36].

Concluzie

Odată cu creșterea interesului în tratamentul obezității și al diabetului, efectele metabolice ale prolactinei, până nu demult ignorate, au revenit în atenția comunității medicale. Gama largă de adipocite primare și alte linii celulare umane ce exprimă receptorii pentru prolactină ne conferă posibilitatea de a studia interacțiunea pe care acest hormon pleiomorf o poate avea cu alți hormoni ce influențează la rândul lor adipogeneza, metabolismul lipidic sau cel glucidic.

Bibliografie

1. Bole-Feysot C, Goffin V, Edery M, et al. Prolactin (PRL) and its receptor: actions, signal transduction pathways and phenotypes observed in PRL receptor knockout mice. *Endocr Rev*, 1998; 19: 225-268
2. Ling C, Hellgren G, Gebre-Medhin M, et al. Prolactin (PRL) receptor gene expression in mouse adipose tissue: increases during lactation and in PRL-transgenic mice. *Endocrinology*, 2000; 141: 3564-3572
3. Stricker P, Greuter R. Action du lobe antérieur de l'hypophyse sur la montée laiteuse. *C R Soc Res*, 1928; 99: 1978-1980
4. Ben-Jonathan N, Mershon JL, Allen DL, Steinmetz RW. Extrapituitary prolactin: distribution, regulation, functions, and clinical aspects. *Endocrine Reviews*, 1996; 17: 639-669

5. Freeman ME, et al. Prolactin: structure, function, and regulation of secretion. *Physiol. Rev.*, 2000; 80: 1523-1631
6. Goffin V, Binart N, Touraine P, Kelly PA. Prolactin: the new biology of an old hormone. *Annu Rev Physiol*, 2002; 64: 47-67
7. Boutin JM, Jolicoeur C, Okamura H, et al. Cloning and expression of the rat prolactin receptor, a member of the growth hormone/prolactin receptor gene family. *Cell*, 1988; 53: 69-77
8. Hu ZZ, Meng J, Dufau ML. Isolation and characterization of two novel forms of the human prolactin receptor generated by alternative splicing of a newly identified exon 11. *J Biol Chem*, 2001; 276:41086-41094
9. Arden KC, Boutin JM, Djiane J, et al. The receptors for prolactin and growth hormone are localized in the same region of human chromosome 5. *Cytogenet Cell Genet*, 1990; 53:161-165
10. Nilsson L, Binart N, Bohlooly Y, et al. Prolactin and growth hormone regulate adiponectin secretion and receptor expression in adipose tissue. *Biochem Biophys Res Commun*, 2005; 331:1120-1126
11. Fruhbeck G, Gomez-Ambrosi J, Muruzabal FJ, Burrell MA. The adipocyte: a model for integration of endocrine and metabolic signaling in energy metabolism regulation. *Am J Physiol*, 2001; 280:E827-E847
12. Ahima RS, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *Trends Endocrinol Metab*, 2000; 11:327-332
13. Nilsson LA, Roepstorff C, Kiens B, et al. Prolactin suppresses malonyl-CoA concentration in human adipose tissue. *Horm Metab Res*, 2009; 41(10):747-751
14. Matsuzawa Y. White adipose tissue and cardiovascular disease. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2005; 19:637-647
15. Arner P. Regional differences in protein production by human adipose tissue. *Biochem Soc Trans*, 2001; 29: 72-75
16. Fantuzzi G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. *J Allergy Clin Immunol*, 2005; 115: 911-919
17. Flier JS. Obesity wars: molecular progress confronts an expanding epidemic. *Cell*, 2004; 23:116:337-350
18. Baptista T, et al. Comparative effects of the antipsychotics sulpiride and risperidone in female rats on energy balance, body composition, fat morphology and macronutrient selection. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, 2004; 28:1305- 311
19. Doknic, M. et al. Dopaminergic tone and obesity: an insight from prolactinomas treated with bromocriptine. *Eur. J. Endocrinol*, 2002; 147:77-84
20. Asai-Sato M, Okamoto M, Endo M, et al. Hypoadiponectinemia in lean lactating women: prolactin inhibits adiponectin secretion from human adipocytes. *Endocr J*, 2006; 53:555-562
21. Fleenor D, Oden J, Kelly PA, et al. Roles of the lactogens and somatogens in perinatal and postnatal metabolism and growth: studies of a novel mouse model combining lactogen resistance and growth hormone deficiency. *Endocrinology*, 2005; 146:103-112
22. Flint DJ, Binart N, Boumard S, et al. Developmental aspects of adipose tissue in GH receptor and prolactin receptor gene disrupted mice: site-specific effects upon proliferation, differentiation and hormone sensitivity. *J Endocrinol*, 2006; 191:101-111
23. LaPensee CR, Horseman ND, Tso P, et al. The prolactin-deficient mouse has an unaltered metabolic phenotype. *Endocrinology*, 2006; 147:4638-4645
24. Combs TP, Berg AH, RajalaMW, et al. Sexual differentiation, pregnancy, calorie restriction, and aging affect the adipocyte-specific secretory protein adiponectin. *Diabetes*, 2003; 52:268-276
25. Nielsen JH, Galsgaard ED, Moldrup A, et al. Regulation of beta-cell mass by hormones and growth factors. *Diabetes*, 2001; 50 (Suppl. 1): S25-S29
26. Brelje TC, Stout LE, Bhagroo NV, Sorenson RL. Distinctive roles for prolactin and growth hormone in the activation of signal transducer and activator of transcription 5 in pancreatic islets of langerhans. *Endocrinology*, 2004; 145: 4162-4175
27. Tomic S, Chughtai N, Ali S. SOCS-1, -2, -3: selective targets and functions downstream of the prolactin receptor. *Mol Cell Endocrinol*, 1999; 158:45-54
28. Emanuelli B, Peraldi P, Filloux C, et al. SOCS-3 inhibits insulin signaling and is up-regulated in response to tumor necrosis factor-alpha in the adipose tissue of obese mice. *J Biol Chem*, 2001; 276:47944-47949
29. Howard JK, Flier JS. Attenuation of leptin and insulin signaling by SOCS proteins. *Trends Endocrinol Metab*, 2006; 17:365-371
30. Park S, Kim DS, Daily JW, Kim SH. Serum prolactin concentrations determine whether they improve or impair β -cell function and insulin sensitivity in diabetic rats. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, 2011; 27: 564-574
31. 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. *Clinical Endocrinology*, 2011; 75: 561-566
32. Serri O, Beauregard H, Rasio E, Hardy J. Decreased sensitivity to insulin in women with microprolactinomas. *Fertil Steril*, 1986; 45:572-574
33. Soran H, Wilding J, MacFarlane I. Body weight and prolactinoma: a retrospective study. *Int J Obes*, 2004; 28:183
34. Kok P, Roelfsema F, Frolich M, et al. Activation of dopamine D2 receptors simultaneously ameliorates various metabolic features of obese women. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2006; 291:E1038-1043
35. Cintia M, dos Santos S, et al. BMI and Metabolic Profile in Patients With Prolactinoma Before and After Treatment With Dopamine Agonists Obesity, 2011; 194:800-805
36. Kok P, Roelfsema F, Frolich M, et al. Prolactin release is enhanced in proportion to excess visceral fat in obese women. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004; 89:4445-4449