

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Algunas consideraciones de la disfunción endotelial en pacientes con hiperprolactinemia

Some considerations of endothelial dysfunction in patients presenting with hyperprolactinemia

Dra. Maité Cabrera Gámez,^I MSc. Dr. Felipe Santana Pérez,^I MSc. Dr. Luís Miguel Morales Pérez^{II}

^IInstituto Nacional de Endocrinología (INEN). La Habana, Cuba.

^{II}Instituto Nacional de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. La Habana, Cuba.

RESUMEN

Se realizó una revisión de las publicaciones a nuestro alcance de la actualidad sobre el tema disfunción endotelial en pacientes con hiperprolactinemia: existencia, mecanismos de producción y consecuencias. Teniendo en cuenta que la hiperprolactinemia tiene hoy un nuevo enfoque relacionado con la disfunción endotelial, nos propusimos realizar la revisión siguiente. La disfunción endotelial es una alteración en la relajación vascular inducida por la reducción de los factores de relajación derivados del endotelio, principalmente el óxido nítrico, que causa un aumento del estímulo vasoconstrictor con tendencia protrombótica de la vasculatura. La resistencia a la insulina actúa como principal factor de disfunción endotelial asociado o no con la diabetes mellitus. Hasta el presente, el estado hiperprolactinémico se asocia con trastornos de la tolerancia a la glucosa (tolerancia a la glucosa disminuida con hiperinsulinemia). Existe disfunción endotelial en mujeres hiperprolactinémicas y puede deberse a su relación con resistencia a la insulina, a la disminución de los estrógenos y a la propia hiperprolactinemia. También se han encontrado marcadores de inflamación (como la proteína C reactiva) elevada en pacientes con esta enfermedad. La hiperprolactinemia se asocia con resistencia a la insulina, disfunción endotelial y bajo grado de inflamación, parámetros que son determinantes en el proceso de aterosclerosis, por lo que esta enfermedad puede ser un factor predisponente de aterosclerosis, y por tanto, un riesgo de morbilidad y mortalidad cardiovasculares.

Palabras clave: hiperprolactinemia, disfunción endotelial.

ABSTRACT

A review of the publications available of current situation on the subject related to endothelial dysfunction in patients with hyperprolactinemia: existence, production mechanisms and consequences. Taking into account that the hyperprolactinemia has a new approach related to endothelial dysfunction authors made present review. Above mentioned dysfunction is a alteration in the vascular relaxation provoked by decrease of relaxation factors derived from endothelium, mainly the nitric oxide, which cause an increase of vasoconstrictor stimulus with a pro-thrombotic trend of vasculature. The insulin resistance acts as a major factor of endothelial dysfunction associated or not with diabetes mellitus. Until now, the hyperprolactinemia status is associated with disorders of the glucose tolerance (decreased glucose tolerance with hyperinsulinemia). There is endothelial dysfunction in women with hyperprolactinemia and may be due to its relation to insulin resistance, to decrease of estrogens and to the own hyperprolactinemia. Also, there are inflammation's markers (the C-reactive protein) high in patients with this disease. The hyperprolactinemia is associated with the insulin resistance, the endothelial dysfunction and the low degree of inflammation, parameters determinant in the atherosclerosis process, thus, this disease may be a predisposing factor of the atherosclerosis becomes risk of cardiovascular morbidity and mortality.

Key words: hyperprolactinemia, endothelial dysfunction.

INTRODUCCIÓN

El endotelio vascular es un órgano distribuido por todo el organismo y actúa como una extensa glándula autocrina, paracrina y endocrina. Es un tejido dinámico, y sus propiedades y funciones se deben a su habilidad para detectar los estímulos humorales y hemodinámicos, y con base en estos, produce una serie de respuestas mediadas por sustancias que modulan la respuesta al estímulo.^{1,2}

La disfunción endotelial (DE) es una alteración en la relajación vascular inducida por la reducción de los factores de relajación derivados del endotelio, principalmente el óxido nítrico, que causa un aumento del estímulo vasoconstrictor con tendencia protrombótica de la vasculatura.^{3,4} Este desequilibrio en las funciones del endotelio lleva a la pérdida de su papel protector en la homeostasis vascular, y es considerada actualmente una diana para la intervención terapéutica que bien podría ser reversible.²

La DE puede medirse de diferentes formas: a través de la vasodilatación dependiente del endotelio (induciendo hiperemia distal por ligadura del antebrazo, administración de fármacos intrarteriales en la arteria braquial), por la medición de marcadores de

activación endotelial (proteína C reactiva, proteína amiloide A, endotelina 1, óxido nítrico, factor de Von-Willebrand, trombomodulina E y P, moléculas de adhesión: células vasculares [VCAM], intracelulares [ICAM], interleucina-6 [IL6], factor de necrosis tumoral alfa [FNT-alfa], factor tisular activador del plasminógeno A, inhibidor del activador del plasminógeno [PAI-1], moléculas solubles de adhesión intracelular-1, entre otras), así como la evaluación de la permeabilidad vascular a través de la microalbuminuria.⁵

Hoy en día tiene una gran aplicación clínica el diagnóstico temprano de la DE porque permite la identificación precoz de factores de riesgo de enfermedad cardiovascular, útil para la investigación de los mecanismos incipientes de atherosclerosis, y para intervenir en aquellas pacientes con marcadores de riesgo en estadios tempranos.⁶

DESARROLLO

El endotelio no se comporta de manera uniforme en todo el organismo, sino que tiene especialización regional, consecuencia de influencias metabólicas regionales y de producción local de diferentes autacoides y neurohormonas.⁷ La resistencia a la insulina actúa como principal factor de DE asociado o no con la diabetes mellitus. Gran parte del problema cardiovascular que genera la resistencia a la insulina es porque esta alteración no es homogénea, ya que la captación de glucosa es diferente en cada tejido y la sensibilidad a la insulina también; existen tejidos insulinorresistentes, que por su volumen, afectan la concentración sérica de insulina, y otros que son insulinosensibles, y por su capacidad de producir hormonas y agentes neurohormonales, impactan la función cardiovascular.^{7,8}

Los efectos de la insulina para estimular el ingreso de glucosa al músculo y tejido adiposo pueden compartir mecanismos efectores posreceptor, con el efecto regulador del óxido nítrico; por lo que, cualquier alteración en la vía de señalización de la insulina a este nivel, puede producir resistencia a la insulina y DE. Estas vías posreceptor incluyen básicamente la proteína cinasa mitógena activada y la cinasa fosfatidil inositol-3 (Pi3-K).⁹ Otro mecanismo recientemente descrito de la hiperinsulinemia para inducir DE, es el aumento de la disponibilidad de endotelina-1, y, secundariamente, se incrementa la producción de anión superóxido por medio de la activación del sistema óxido-reducción.^{10,11}

Hiperprolactinemia

Aunque la hiperprolactinemia es una alteración común en la esfera reproductiva, sus consecuencias metabólicas exactas aún no se conocen. Hasta el presente, el estado hiperprolactinémico está asociado con trastornos de la tolerancia a la glucosa. Landgraf y otros¹² demostraron la presencia de tolerancia a la glucosa disminuida con hiperinsulinemia en pacientes con hiperprolactinemia, lo cual sugiere que la prolactina era una hormona diabetogénica.¹³ Estudios en nuestra institución encontraron incremento de los niveles plasmáticos de glucemia basal y 2 h posteriores a la prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTG-O) en mujeres con niveles de prolactina superiores a 2 500 mUI/L, quienes, además, presentaron los niveles de insulina más elevados en todos los momentos de la PTG-O.¹⁴

Los resultados de *Dilek* y otros¹⁵ demostraron una relación causal entre hiperprolactinemia, alteraciones de la tolerancia a la glucosa, y disminución de la sensibilidad a la insulina. Una relación significativa entre hiperprolactinemia y el índice de sensibilidad a la insulina indican un efecto directo de la prolactina y la sensibilidad a la insulina. Otros autores^{16,17} han demostrado que la prolactina altera las características secretoras de la insulina y aumenta la hiperinsulinemia, para conducir a la resistencia a la insulina.^{12,18,19}

Investigaciones más recientes¹⁵ muestran que la función endotelial medida por vasodilatación es baja en pacientes con hiperprolactinemia, sin otra alteración que pudiera producir DE, en comparación con mujeres sanas, e incluso, aquellas tratadas con bromocriptina con cifras de prolactina en niveles normales. La DE en mujeres hiperprolactinémicas puede deberse a su asociación con resistencia a la insulina, a la disminución de los estrógenos y a la propia hiperprolactinemia *per se*. Existen trabajos que demuestran que los elevados niveles de prolactina sérica y los bajos niveles de estrógenos que caracterizan a esta enfermedad, son factores de riesgo independientes para DE en mujeres con hiperprolactinemia.¹⁹ Existen también contradicciones al no encontrar asociación entre vasodilatación medida por el flujo de la arteria braquial, y niveles de estrógenos; mientras que otros señalan que la DE mejora con el uso de estrógenos en mujeres posmenopáusicas que tienen tratamiento con terapia de reemplazo hormonal.²⁰

Estudios anteriores ya habían demostrado relación entre marcadores indirectos de activación de células endoteliales y marcadores de inflamación, como la proteína C reactiva (PCR). Esta última se ha encontrado elevada en pacientes con hiperprolactinemia, en las que existe una correlación inversa con niveles de PCR, lo que sugiere que la hiperprolactinemia se acompaña de un bajo grado de inflamación y DE.^{21,22}

Análisis de inmunohistoquímica en arterias coronarias de pacientes con hiperprolactinemia fallecidos por enfermedad coronaria aguda, revelaron la presencia de receptores de prolactina (PRL) en las paredes de las arterias con aterosclerosis avanzada. La presencia de niveles elevados de receptores de PRL dentro de la placa de ateroma, sugiere que la PRL puede modular el proceso de aterosclerosis. Se sugieren 2 hipótesis para explicar esta modulación: el aumento de la expresión de receptores de prolactina durante el proceso de la aterosclerosis se debe a que la capacidad de respuesta de la arteria coronaria a la prolactina, aumenta, sin que sea necesario para esto, cambios en los niveles circulantes de prolactina. En esta explicación se postula que el ambiente inflamatorio en las placas ateroscleróticas avanzadas podría estimular la expresión de los receptores de la prolactina; por otra parte, existe la hipótesis de que la prolactina podría modular el proceso aterosclerótico a través de su acción auto/paracrino, similar a lo que ha sido propuesto recientemente, para explicar los efectos de la prolactina en el crecimiento del cáncer de próstata.²³ El papel de la señalización del receptor de PRL activado en promover la aterosclerosis, estaría en línea con estudios *in vitro*, que muestran que la PRL es capaz de modular la respuesta inflamatoria y estimular la adhesión de células mononucleares al endotelio, y aumentar la proliferación vascular de células musculares lisas.^{24,25}

Wallaschofski y otros encontraron en estudios experimentales que la hiperprolactinemia es un potente coestimulador plaquetario, y plantean una asociación de la hiperprolactinemia con fenómenos de tromboembolismo venoso,²⁶⁻²⁸ y *Likewise* encontró 6 pacientes con tromboembolismo venoso en una serie de 136

pacientes con prolactinoma.²⁹ La hiperprolactinemia está implicada en la reactividad plaquetaria, y aparece elevada en pacientes con isquemias cerebrales y síndromes coronarios agudos.^{30,31} En general, en estos pacientes, las plaquetas muestran un incremento en su adhesividad e hiperagregabilidad, debido al aumento de glicoproteínas y proteínas adhesivas en la superficie de estas, que incrementan la unión del fibrinógeno, y disminuye la fluidez de la membrana, esto produce alteraciones en el metabolismo plaquetario y modifica las vías de señalización intraplaquetarias.^{32,33}

Con el objetivo de demostrar la hipótesis que la PRL elevada contribuye a aumentar el riesgo cardiovascular en mujeres en posmenopausia temprana, se realizó un estudio³⁴ enfocado a fundamentar la posible asociación de la hiperprolactinemia con la tensión arterial central y periférica, y se encontró correlación positiva entre hiperprolactinemia e hipertensión arterial sistólica y diastólica central (aórtica), y la velocidad de la onda de pulso como marcador de endurecimiento arterial. Los niveles de PRL mayor de 8 ng/mL tienen un 100 % de sensibilidad para predecir altos niveles de presión arterial periférica. En este mismo estudio se correlacionó, de forma positiva, con el índice de la Sociedad Europea de Cardiología, que predice la mortalidad en 10 años.

Es conocido desde 1977 que los niveles de prolactina están aumentados en hombres con hipertensión arterial esencial, y que la disminución de estos niveles contribuye al control de la tensión arterial.³⁵ En una investigación³⁶ en la que se determinaron los niveles de PRL en diferentes horarios del día (12 PM, 9 PM y 7 AM) en hombres normoprolactinémicos con diagnóstico reciente de hipertensión arterial, que aún no eran tratados y en los que la DE fue medida por dilatación mediada por el flujo, se concluyó que las fluctuaciones diurnas de los niveles de prolactina están asociadas con una disminución de la función endotelial, y que ocurren en las primeras horas de la mañana.

En conclusión, la hiperprolactinemia se asocia a la resistencia a la insulina, DE y bajo grado de inflamación, parámetros que son determinantes en el proceso de aterosclerosis, por lo que la hiperprolactinemia puede ser un factor predisponente de aterosclerosis, y por tanto, un riesgo de morbilidad y mortalidad cardiovasculares.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gokce N, Vita JA. Clinical manifestations of endothelial dysfunction. In: Loscalzo J, Schafer AI, editors. Thrombosis and Haemorrhage. Philadelphia, PA: Lippincott Williams and Wilkins; 2002. p. 685-706.
2. Vehkavaaras S. Identification and treatment of endothelial dysfunction and cardiovascular risk markers in disorders of glucose metabolism and in post menopausal women [monografía en internet]. Academic dissertation; 2001 [citado 14 de noviembre de 2011]. Disponible en: <http://www.doria.fi/bitstream/handle/10024/2236/identifi.pdf?sequence=1>
3. Bonetti PO, Lerman LO, Lerman A. Endothelial dysfunction: a marker of atherosclerotic risk. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2003;23(2):168-75.

4. Kim JA, Montagnani M, Koh KK, Quon MJ. Reciprocal relationships between insulin resistance and endothelial dysfunction: molecular and pathophysiological mechanisms. *Circulation*. 2006; 113:1888-904.
5. Pepine JG. Clinical implications of endothelial dysfunction. *Clin Cardiol*. 1998;21:795-9.
6. Widlansky ME, Gorce N, Keany Jr, Vita JA. The clinical implications of endothelial dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42(7):1149-60.
7. Moncada S, Palmer RM, Higos EA. Nitric oxide physiology, pathophysiology, and pharmacology. *Pharmacol Rev*. 1991;43:109-42.
8. Steinberg HO, Chaker M, Leaming R, Johnson A, Brechtel G, Baron AD. Obesity/insulin resistance is associated with endothelial dysfunction. Implications for the syndrome of insulin resistance. *J Clin Invest*. 1996;97:2601-61.
9. Le Roith D, Zick Y. Recent advances in our understanding of insulin action and resistance. *Diabetes Care*. 2001;24(3):57-9.
10. Arcaro G, Cretti A, Bazanos S, Lechi A, Muggeo M, Bonora E, et. al. Insulin causes endothelial dysfunction in humans: sites and mechanisms. *Circulation*. 2002;105:576-82.
11. Leslie RD. United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS): What now or so what? *Diabetes Metab Res Rev*. 2000;15:65:65-71.
12. Landgraf R, Landrau-Leurs MM, Weissmann A, Horl R, von Werder K, Scriba PC. Prolactin: a diabetogenic hormone. *Diabetologia*. 1977;13:99-104.
13. Reis FM, Reis AM, Coimbra CC. Effects of hyperprolactinemia on glucose tolerance and insulin release in male and female rats. *J Endocrinol*. 1977;153:423-8.
14. Santana F, Padrón R, González R, Rodríguez L. Efecto de la hiperprolactinemia sobre el metabolismo hidrocarbonato. *Rev Cubana Endocrinol*. 2000;11(2):63-8.
15. Yavuz D, Deyneli O, Akpinar I, Yildiz E, Gözü H, Sezgin O, et. al. Endothelial function, insulin sensitivity and inflammatory markers in hyperprolactinemic pre-menopausal women. *Eur J Endocrinol*. 2003;149(3):187-93.
16. Nielsen JH. Effects of growth hormone, prolactin and placental lactógeno on insulin content and release and deoxyribonucleic acid synthesis in cultured pancreatic islets. *Endocrinology*. 1982;110:600-8.
17. Nielsen JH, Nielsen V, Pedersen LM, Deckert T. Effects of pregnancy hormones on pancreatic islets in organ culture. *Acta Endocrinológica*. 1986;111:336-41.
18. Seki K, Nagata I. Levels of glucose and insulin during twenty-four hours in hyperprolactinemic women with pituitary microadenoma. *Gynecol Obstet Invest*. 1991;31(4):222-5.

19. Schernthaler G, Prager R, Punzengruber C, Luger A. Severe hiperprolactinemia is associated with decreased insulin binding in vitro and insulin resistance in vivo. *Diabetologia*. 1985; 28:138-42.
20. Mather KJ, Verma S, Corenblum B, Anderson TJ. Normal endothelial function despite insulin resistance in healthy women with the polycystic ovary syndrome. *J. Clin Endocrinol Metabol*. 2000; 85:1851-6.
21. Ross R. Atherosclerosis an inflammatory disease. *N Engl J Med*. 1999; 340:115-26.
22. Cleland SJ, Sattar N, Petrie JR, Forouhi NG, Elliott HL, Connell JM. Endothelial dysfunction as a possible link between C-reactive protein levels and cardiovascular disease. *Clinical Science*. 2000; 98:531-5.
23. Reuwer AQ, Twickler MT, Hutten BA, Molema FW, Wareham NJ, Dallinga-Thie GM, et al. Prolactin levels and the risk of future coronary artery disease in apparently healthy men and women. *Circ Cardiovasc Genet*. 2009 Aug; 2(4):389-95.
24. Aziz MM, Ishihara S, Rumi MA, Mishima Y, Oshima N, Kadota C, et al. Prolactin induces MFG-E8 production in macrophages via transcription factor C/EBP-dependent pathway. *Apoptosis*. 2008; 13:609-20.
25. Sun R, Li AL, Wei HM, Tian ZG. Expression of prolactin receptor and response to prolactin stimulation of human NK cell lines. *Cell Res*. 2004; 14:67-73.
26. Wallaschofski H, Kobsar A, Sokolova O, Eigenthaler M, Lohmann T. Co-activation of platelets by prolactin or leptin-pathophysiological findings and clinical implications. *Horm Metab Res*. 2004; 36:1-6.
27. Wallaschofski M, Donné M, Eigenthaler B, Hentschel R, Faber H, Stepan M, et al. PRL as a novel potent cofactor for platelet aggregation. *J Clin Endocrinol Metabolism*. 2001; 86:5912-9.
28. Squizzato A, Gerdes VEA, Ageno W, Buller HR. The coagulation system in endocrine disorders: a narrative review. *Intern Emerg Med*. 2007; 2:76-83.
29. Wallaschofski H, Kobsar A, Koksch M, Siegemund A, Hentschel B, Tuschy U, et al. Prolactin receptor signalling during platelet activation. *Horm Metab Res*. 2003; 35:228-35.
30. Wallaschofski H, Lohmann T, Hild E, Kobsar A, Siegemund A, Spilcke-Liss E, et al. Enhanced platelet activation by prolactin in patients with ischemic stroke. *Thrombosis and Haemostasis*. 2006; 96:38-44.
31. Raaz D, Wallaschofski H, Stumpf C, Yilmaz A, Cicha I, Klinghammer L, et al. Increased prolactin in acute coronary syndromes as putative co-activator of ADP-stimulated P-selectin expression. *Hormone and Metabolic Research*. 2006; 38:767-72.
32. Franchini M, Targher G, Montagnana M & Lippi G. The metabolic syndrome and the risk of arterial and venous thrombosis. *Thrombosis Research*. 2008; 122:727-35.

33. Alessi MC, Juhan-Vague I. Metabolic syndrome, haemostasis and thrombosis. *Thromb Haemostasis*. 2008; 99: 995-1000.
34. Georgopoulos GA, Stamatelopoulos KS, Lambrinoudaki I, Lykka M, Kyrkou K, Rizos D, et al. Prolactin and Preclinical Atherosclerosis in Menopausal Women With Cardiovascular Risk Factors. *Am J Hypertens*. 2011; 24(5): 569-73.
35. Stumpe KO, Kolloch R, Higuchi M, Kruk F, Vetter H. Hyperprolactinemia and antihypertensive effect of bromocriptine in essential hypertension: identification of abnormal central dopamine control. *Lancet*. 1977; 2: 211-4.
36. Stamatelopoulos KS, Georgopoulos GA, Sfikakis PP, Kollias G, Manios E, Mantzou E, et al. Pilot study of circulating prolactin levels and endothelial function in men with hypertension. *Curr Pharm Des*. 2004; 10(29): 3591-605.

Recibido: 10 de agosto de 2011.

Aprobado: 5 de noviembre de 2011.

Maité Cabrera Gámez. Instituto Nacional de Endocrinología (INEN). Calle Zapata, esquina C, Vedado, municipio Plaza. La Habana, Cuba. Correos electrónicos: maite@inend.sld.cu maite.gamez@infomed.sld.cu