

## Trabajos originales

Instituto Nacional de Endocrinología  
Departamento de Salud Reproductiva

### EFFECTOS DE LA HIPERPROLACTINEMIA SOBRE EL METABOLISMO HIDROCARBONADO

Dr. Felipe Santana Pérez<sup>1</sup>, Dr. Rubén S. Padrón Durán<sup>2</sup>, Dr. Roberto M. González Suárez<sup>3</sup>  
y Dra. Lisbet Rodríguez Fernández<sup>4</sup>

#### RESUMEN

Con el objetivo de evaluar el efecto de la hiperprolactinemia sobre el metabolismo hidrocarbonado, se estudiaron, antes de iniciar el tratamiento con bromocriptina, 21 pacientes con hiperprolactinemia de causa idiopática, normopesos y sin antecedentes de otras enfermedades y una muestra de 48 mujeres sanas, con normopeso y edades similares a las del grupo de estudio. Se realizó una prueba de tolerancia a la glucosa oral (PTG-o) para medir glucemia e insulinemia después de una sobrecarga oral de 75 g de glucosa. Se calculó el índice insulínico inicial (IIo-30) y el de resistencia a la insulina (RI) para cada mujer. El grupo con hiperprolactinemia se dividió en 2 subgrupos según los valores de la prolactina plasmática (Prl), uno con  $Prl < 2\ 500$  mU/L (subgrupo 1a) y otro con  $Prl \geq 2\ 500$  mU/L (subgrupo 1b). Los valores de la glucemia plasmática en respuesta a la sobrecarga de la glucosa oral, en todos los momentos de la PTG, fueron superiores significativamente en el grupo de las mujeres hiperprolactinémicas en relación con el grupo control, con la mayor diferencia ( $p < 0,01$ ) a los 30 min (mediana = 5,8 mmol/L y 4,1 mmol/L, respectivamente). El subgrupo 1a, no presentó diferencias significativas con el grupo control en ningún momento de la PTG-o, mientras que el subgrupo 1b, mantuvo cifras superiores al control, y de manera significativa a los 30, 90 y 120 min ( $p < 0,05$ ). No hubo diferencias en ningún momento de la PTG-o ni en el área bajo la curva de insulina entre el grupo hiperprolactinémico y el control. Los índices (II<sub>0-30</sub> y de RI) fueron similares en ambos grupos. En conclusión, hubo menor tolerancia a la glucosa oral en las mujeres con hiperprolactinemia, en especial aquéllas con los valores más altos de PRL; esta diferencia no se asoció a un estado de hiperinsulinismo ni de resistencia a la insulina.

*Descriptores DeCS:* HIPERPROLACTINEMIA/complicaciones; HIPERPROLACTINEMIA/metabolismo; BROMOCRIPTINA/uso terapéutico; RESISTENCIA A LA INSULINA; TEST DE TOLERANCIA A LA GLUCOSA/métodos.

<sup>1</sup> Especialista de II Grado en Endocrinología. Maestro en Ciencias en Salud Reproductiva. Investigador Auxiliar. Instructor.

<sup>2</sup> Especialista de II Grado en Endocrinología. Doctor en Ciencias Médicas. Investigador. Profesor Titular.

<sup>3</sup> Especialista de II Grado en Bioquímica Clínica. Doctor en Ciencias Médicas. Investigador Titular.

<sup>4</sup> Médico Residente en Endocrinología.

Los efectos diabetogénicos atribuidos a la prolactina (Prl), probablemente se deben a su similitud estructural con la hormona de crecimiento. Los escasos estudios experimentales realizados para demostrarlos no son concluyentes. En 1973, *Berle*<sup>1</sup> administró Prl por vía endovenosa a mujeres normales y no halló cambios en la glucosa sanguínea, pero *Tourniaire*,<sup>2</sup> un año después, observó una tolerancia reducida a la glucosa en mujeres con hiperprolactinemia tumoral; en 1977, *Landgraf* y otros<sup>3</sup> confirmaron esos hallazgos y encontraron una respuesta insulínica elevada y prolongada a los cambios de la glucemia, la cual se normalizó después de suprimida la hiperprolactinemia con bromocriptina. En 1978, *Steininger* y otros<sup>4</sup> realizaron una prueba de tolerancia a la glucosa oral a 6 mujeres con hiperprolactinemia y en 5 hallaron un perfil normal y sólo en una constataron una reacción de tipo diabetogénico. Las investigaciones realizadas hasta ahora reflejan un amplio grado de variabilidad en el deterioro de la utilización de la glucosa en los estados hiperprolactinémicos. El objetivo del presente estudio es contribuir a determinar el efecto de la hiperprolactinemia sobre el metabolismo de la glucosa y la insulina.

## MÉTODOS

Estudiamos, antes del tratamiento con bromocriptina, 21 pacientes con hiperprolactinemia de causa idiopática, con normopeso y sin antecedentes de otras enfermedades (*Grupo 1*) y una muestra de 48 mujeres sanas, con normopeso y edades similares a las del grupo de estudio, que constituyeron el grupo control (*Grupo 2*). Realizamos una prueba de tolerancia a la glucosa oral (PTG-0) medimos 75 g de glucosa, glucemia e insulinemia a los 0, 30, 60, 90 y

120 min. Calculamos en cada mujer, el índice insulinogénico inicial [ $\Pi_{0-30}$ ] =  $[\text{Insulina}_{30\text{min}} (\text{pmol/L}) - \text{Insulina}_{0\text{min}} (\text{pmol/L})] / \text{glucemia}_{30\text{min}} (\text{mmol/L}) - \text{glucemia}_{0\text{min}} (\text{mmol/L})$ ] y el índice de resistencia a la insulina [RI] =  $[\text{Insulina}_{0\text{min}} (\mu\text{U/mL}) \times \text{glucemia}_{0\text{min}} (\text{mmol/L})] / 22,5$ ; cuyos valores normales son; para el  $\Pi_{0-30}$  de 82 a 389 y para el de RI de 1,5 a 3,2.<sup>5-7</sup> Dividimos el grupo con hiperprolactinemia en 2 subgrupos según los valores de la Prl plasmática, el subgrupo 1a con Prl < 2 500 mU/L y el subgrupo 1b con Prl ≥ 2 500 mU/L. Según el tamaño de las muestras y la no distribución normal de los valores de la insulina plasmática, empleamos estadígrafos no paramétricos: calculamos la mediana (Mc) y el rango intercuartílico ( $Q_3 - Q_1$ ). Utilizamos la prueba U Mann-Whitney para muestras independientes y consideramos siempre un nivel de significación de  $\alpha = 0,05$ .

## RESULTADOS

Las características generales de las mujeres hiperprolactinémicas y las seleccionadas como control, se muestran en la tabla 1. No hubo diferencias significativas en la edad y el índice de masa corporal entre los 2 grupos.

Los valores de la glucemia plasmática en respuesta a la sobrecarga de la glucosa oral, en todos los momentos de la PTG, fueron superiores significativamente en el grupo de mujeres hiperprolactinémicas en relación con el grupo control y alcanzaron la mayor diferencia ( $p < 0,01$ ) a los 30 min (Mc=5,8 mmol/L y 4,1 mmol/L, respectivamente) (tabla 2). El área bajo la curva también fue significativamente superior ( $p < 0,01$ ) en el grupo de hiperprolactinémicas, (Mc=10,2 mmol/L x min vs 7,8 mmol/L x min). Al comparar los valores de la glucemia de los subgrupos

TABLA 1. Características generales de las mujeres en ambos grupos

Características	Grupo 1 (Hiperprolactinémicas) (n=21)		Grupo 2 (Grupo control) (n=48)		p*
	Mc (Q <sub>3</sub> -Q <sub>1</sub> )		Mc (Q <sub>3</sub> -Q <sub>1</sub> )		
Edad (años)	27,0	10,5	26,5	4,8	0,98
Talla (cm)	156,0	9,5	158,0	7,0	0,23
Peso (kg)	56,0	14,0	55,5	8,6	0,56
Índice de Quetelet (kg/m <sup>2</sup> )	22,7	2,7	22,0	2,3	0,54

Mc=Mediana. (Q<sub>3</sub>-Q<sub>1</sub>) = Rango intercuartílico.

\*Prueba U de Mann-Whitney (valor de p).

TABLA 2. Valores de las glucemias en los distintos grupos, durante la prueba de tolerancia a la glucosa oral

Glucemia (mmol/L) Grupos	PTG - oral (min)											
	0'		30'		60'		90'		120'		Área bajo la curva Mc (Q <sub>3</sub> -Q <sub>1</sub> )	
	Mc	(Q <sub>3</sub> -Q <sub>1</sub> )	Mc	(Q <sub>3</sub> -Q <sub>1</sub> )	Mc	(Q <sub>3</sub> -Q <sub>1</sub> )	Mc	(Q <sub>3</sub> -Q <sub>1</sub> )	Mc	(Q <sub>3</sub> -Q <sub>1</sub> )	Mc	(Q <sub>3</sub> -Q <sub>1</sub> )
• Grupo 1 (Hiperprolactinémicas) (n=21)	4,3*	1,8	5,8**	1,8	5,3*	1,6	4,5*	2,1	4,4*	1,6	10,2**	3,3
• Subgrupo 1-a (PrI < 2 500 mU/L) (n=13)	4,5	1,8	5,8	3,4	5,0	1,5	4,5	2,6	4,4	1,6	9,2	1,8
• Subgrupo 1-b (PrI ≥ 2 500 mU/L) (n=8)	4,2	2,0	5,8***	1,6	5,3	2,4	5,1*	2,0	5,0*	1,5	10,4**	2,7
• Grupo 2 (Grupo control) (n=48)	3,4	0,8	4,1	1,4	4,0	1,8	3,9	1,8	3,5	1,0	7,8	2,0

Mc= Mediana. (Q<sub>3</sub>-Q<sub>1</sub>)= Rango Intercuartílico.

\*p < 0,05 \*\* p < 0,01 \*\*\* p < 0,001. En relación con el grupo control (prueba U de Mann-Whitney).

hiperprolactinémicos con el grupo control, el subgrupo 1a (PrI < 2 500 mU/L) no presentó diferencias significativas en ningún momento de la PTG-o, mientras el subgrupo 1b (PrI ≥ 2 500 mU/L) mantuvo cifras superiores al control y de manera significativa a los 30 min (p < 0,001), 90 y 120 min (p < 0,05) (tabla 2). El área bajo la curva de la glucemia en ambos subgrupos presentó valores de la mediana superiores al control, pero la diferencia sólo fue significativa en el subgrupo 1b (p < 0,01).

En la tabla 3 se presentan las cifras de la mediana de las insulinas de los distintos grupos, no hubo diferencias

significativas entre los grupos y las áreas bajo la curva de insulina fueron muy similares, (Mc: 70,7 µU/mL x min vs. Mc: 65,6 µU/mL x min, respectivamente). En la comparación por subgrupos de hiperprolactinémicas, el subgrupo 1b presentó valores superiores de la mediana en todo momento en comparación con el control, pero sólo a los 90 min esa diferencia fue significativa (p < 0,05). De manera similar se comportó el área bajo la curva de la insulina, con cifras siempre superiores a las del control, en especial el subgrupo 1b (Mc:98,1 µU/mL x min vs. Mc:65,6 µU/mL x min, respectivamente).

TABLA 3. Valores de la insulinemia en los distintos grupos, durante la prueba de tolerancia a la glucosa oral

Insulinemia ( $\mu$ U/mL) Grupos	PTG oral (min)										Área bajo la curva Mc ( $Q_3-Q_1$ )	
	0'		30'		60'		90'		120'			
	Mc	( $Q_3-Q_1$ )	Mc	( $Q_3-Q_1$ )	Mc	( $Q_3-Q_1$ )	Mc	( $Q_3-Q_1$ )	Mc	( $Q_3-Q_1$ )	Mc	( $Q_3-Q_1$ )
• Grupo 1 (Hiperprolactinémicas) (n=21)	7,1	9,6	36,3	63,9	38,3	39,7	42,0	48,9	21,9	29,0	70,7	79,8
• Subgrupo 1a (Prl < 2 500 mU/L) (n=13)	9,1	9,2	35,3	40,6	36,3	31,0	21,5	37,5	20,5	21,4	53,9	54,6
• Subgrupo 1b (Prl $\geq$ 2 500 mU/L) (n= 8)	6,8	15,6	39,6	84,9	54,6	64,6	64,1*	41,9	39,2	68,6	98,1	116,5
• Grupo 2 (Grupo control) (n=48)	10,9	10,4	40,2	32,7	39,0	30,5	33,6	30,5	24,3	27,6	65,6	41,3

Mc =Mediana. ( $Q_3-Q_1$ )= Rango intercuartílico.

\*P < 0,05 En relación con el grupo control (prueba U de Mann-Whitney).

TABLA 4. Valores del índice insulínogénico inicial y del índice de resistencia a la insulina en cada grupo

Grupos de estudio	Índice insulínogénico inicial		Índice resistencia a la insulina	
	Mediana	Rango intercuartílico	Mediana	Rango intercuartílico
• Grupo 1 (Hiperprolactinémicas) (n=21)	127	265	1,28	1,6
• Subgrupo 1a (Prl < 2 500 mU/L) (n=13)	110	306	1,16	1,6
• Subgrupo 1b (Prl $\geq$ 2 500 mU/L) (n=8)	143	258	1,61	3,7
• Grupo 2 (Grupo control) (n=48)	107	246	1,49	1,7

En la tabla 4, se aprecian los valores de la mediana de los índices insulínogénicos inicial ( $II_{0-30}$ ) y de resistencia a la insulina (RI) en todos los grupos. Los valores mayores, en comparación con los del grupo control, los observamos cuando analizamos de manera particular el subgrupo 1b, mujeres con cifras superiores de Prl, con una mediana del  $II_{0-30}$ =143 y de IR= 1,61 en comparación

con el control de  $II_{0-30}$  =107 y de IR= 1,49; pero sin encontrar significación estadística en ningún momento ni valores fuera del rango normal.

## DISCUSIÓN

La función de la Prl como hormona diabetogénica aún es controversial, esta

acción se le atribuyó a causa del incremento de la glucosa sérica posterior a la administración de inyecciones de Prl<sup>3</sup>. Katz y otros<sup>8</sup> realizaron una prueba de tolerancia a la glucosa endovenosa en 6 mujeres con prolactinoma antes de normalizados los niveles plasmáticos de Prl y luego de alcanzados como resultado del tratamiento con bromocriptina y hallaron que la disminución de esos niveles no condujo a mejorar la tolerancia a la glucosa previamente encontrada.

En el presente estudio obtuvimos un incremento de los niveles plasmáticos de glucemia, basales y posteriores a la sobrecarga de glucosa oral, en comparación con el grupo control, que sólo parece manifestarse cuando los niveles plasmáticos de prolactina son muy elevados ( $\geq 2\ 500$  mU/L). El análisis de las áreas bajo la curva de glucemia apoya este hallazgo. Respecto al comportamiento de la insulinemia, no hubo diferencia importante entre los grupos, aunque sí debemos destacar que el grupo con mayores valores de Prl fue el que tuvo las cifras de insulina más elevadas en todo los momentos de la PTG-o así como en el área bajo la curva. Es posible que los resultados controversiales en los diversos estudios pudieran obedecer a 2 causas: la primera, no tener en cuenta los niveles de Prl y la segunda, son estudios realizados con un número muy limitado de

pacientes. Landgraf y otros<sup>3</sup> realizaron PTG-o a 26 pacientes con prolactinomas y encontraron una disminución de la tolerancia a la glucosa e hiperinsulinismo, una vez normalizados los niveles de Prl después del tratamiento con bromocriptina, mejoró la tolerancia de la glucosa y disminuyó la insulina a rangos normales.

En este estudio no encontramos trastornos de la respuesta insulino-secretora del páncreas ni hiperinsulinismo en estas pacientes, medidos por 2 índices que han sido validados previamente para estos fines en estudios nacionales<sup>7</sup> e internacionales<sup>5,6</sup> por lo que los resultados encontrados deben ser atribuidos a factores distintos a los de la homeostasis de la glucosa e insulina. Maccario y otros,<sup>9</sup> estudiaron 7 mujeres hiperprolactinémicas con normopeso, sin encontrar diferencias significativas del área bajo la curva de insulina en relación con un grupo control normal. La mayoría de los estudios experimentales en ratas han confirmado el efecto hiperglucemiante de la hiperprolactinemia,<sup>10-13</sup> aunque algunos lo han negado.<sup>14</sup>

En conclusión, hubo menor tolerancia a la glucosa oral en las mujeres con hiperprolactinemia, en especial, en aquellas con los valores más altos de Prl. No se observó que estuviera asociada a un estado de hiperinsulinismo ni de resistencia a la insulina.

## SUMMARY

21 patients with hyperprolactinemia of idiopathic cause, with normal weight and no history of other diseases, and a sample of 48 sound women with normal weight and ages similar to those of the study group were studied aimed at evaluating the effect of hyperprolactinemia on the carbohydrate metabolism before beginning the treatment with bromocriptine. Glucose tolerance test was made to determine glucaemia and insulinaemia after an overload of 75 g of glucose. The initial insulinogenic index ( $II_{0-30}$ ) and that of insulin resistance (IR) were calculated for each woman. The group with hyperprolactinemia was divided into subgroups according to the values of plasmatic prolactin (Prl), one with  $PrI < 2\ 500$  mU/L (subgroup 1a) and the other with  $PrI \geq 2\ 500$  mU/L (subgroup 1b). The values of plasmatic glucaemia in response to the overload of oral

glucose during the GTT were always significantly higher in the group of hyperprolactinemic women compared with the control group. The highest difference ( $p < 0.01$ ) was observed at the 30 minutes (mean = 5.8 mmol/L and 4.1 mmol/L, respectively). In the subgroup 1a there were not marked differences in comparison with the control group at any moment of the GTT; however, in subgroup 1b there were figures over those of the control group that were significant at the 30, 90 and 120 minutes ( $p < 0.05$ ). There were no differences either during the GTT or in the area under the insulin curve between the hyperprolactinemic group and the control group. The indexes ( $II_{0-30}$  and IR) were similar in both groups. To conclude, oral glucose tolerance was lower in women with hyperprolactinemia, specially in those with the highest values of Prl. This difference was not associated either with a state of hyperinsulinism or with insulin resistance.

*Subject headings:* HYPERPROLACTINEMIA/complications; HYPERPROLACTINEMIA/ /metabolism; BROMOCRIPTINE/therapeutic use; INSULIN RESISTANCE; GLUCOSE TOLERANCE TEST/methods.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Berle P. Comparative studies on the metabolic effects of some parameters of carbohydrate and lipid metabolism after intravenous administration of human placental lactogen, human prolactin and growth hormone. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1973;(Suppl 173):104-5.
- Tourniaire J, Pallo D, Pousset S, Bizollon C, Bachelot I. Diminution de la tolérance glucídique et hyperinsulinisme dans l'adénome à prolactine. *Nouv Presse Med* 1974;3:1705-7.
- Landgraf L, Landgraf MMC, Weissmann A, Hörl R, Werder K von, Scriba PC. Prolactin: a diabetogenic hormone. *Diabetologia* 1977;13:99-104.
- Steininger H, Eder E, Sulm O, Geyer G. Stimulation of prolactin secretion by drugs. *Acta Med Austr* 1978;5:97-9.
- Matsumoto K, Yamaguchi Y, Miyake S, Akasawa S, Yano M, Tominaga Y, et al. Glucose tolerance, insulin secretion and insulin sensitivity in nonobese and obese subjects. *Diabetes Care* 1997;20:1562-8.
- Metthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Nailor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta cell function from fasting plasma glucose and insulin concentration in man. *Diabetologia* 1985;28:412-9.
- González RM, Arranz C. Evaluación de la secreción de insulina y la sensibilidad a la insulina por medio de la prueba de tolerancia a la glucosa por vía oral. Estudio en sujetos con tolerancia a la glucosa normal. *Rev Cubana Endocrinol (en prensa)*.
- Katz EJ, Donald RA, Beaven DW, Espiner EA. Lack of effect of hyperprolactinemia on glucose disposal and insulin secretion in patients with prolactinomas. *Horm Metab Res* 1981;13:667-9.
- Maccario M, Grottoli S, Razzore P, Procopio M, Olenadri SE, Ciccarelli E, et al. Effects of glucose load and/or arginine on insulin and growth hormone secretion in hyperprolactinemia and obesity. *Eur J Endocrinol* 1996;135:205-10.
- Kumari TM, Govindarajulu P. Hyperglycemic effect of prolactin in anterior pituitary transplanted rats. *Endocrinol Jpn* 1990;37:819-25.
- Reis FM, Ribeiro-de-Oliveira A Jr, Guerra RM, Reis AM, Coimbra CC. Blood glucose and prolactin in hyperprolactinemic rats exposed to restraint and surgical stress. *Life Sci* 1996;58:155-61.
- Reis FM, Santos MA, Reis AM, Coimbra CC. Effects of hyperprolactinemia on plasma glucose and prolactin in rats exposed to ether stress. *Physiol Behav* 1994;56:495-9.
- Matsuda M, Mori T. Effect of estrogen on hyperprolactinemia-induced glucose intolerance in SHN mice. *Proc Soc Exp Biol Med* 1996;212:243-7.
- Adler RA, Sokol HW. Glucose tolerance in rats with elevated circulating prolactin levels. *Horm Metab Res* 1982;14:307-9.

Recibido: 10 de abril de 2000. Aprobado: 25 de mayo de 2000.

Dr. *Felipe Santana Pérez*. Instituto Nacional de Endocrinología, Departamento de Salud Reproductiva, Zapata y D, El Vedado, Ciudad de La Habana, Cuba. CP 10400. Correo electrónico: santana @ infomed. sld. cu.