Vrijednost mjerenja serumskog prolaktina u osoba starih 50 i više godina

Vadlja, Donna

Undergraduate thesis / Završni rad

2015

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Faculty of Medicine / Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:152:138698

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-28**

Repository / Repozitorij:

Repository of the Faculty of Medicine Osijek

zir.nsk.hr

DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJI

SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU

MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK

Sveučilišni preddiplomski studij medicinsko laboratorijske dijagnostike

Donna Vadlja

VRIJEDNOST MJERENJA SERUMSKOG PROLAKTINA U OSOBA STARIH 50 I VIŠE GODINA

Završni rad

Osijek, 2015.

SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU

MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK

Sveučilišni preddiplomski studij medicinsko laboratorijske dijagnostike

Donna Vadlja

VRIJEDNOST MJERENJA SERUMSKOG PROLAKTINA U OSOBA STARIH 50 I VIŠE GODINA

Završni rad

Osijek, 2015.

Zahvale:

Najiskrenije se zahvaljujem svima koji su mi pomogli s podrškom, savjetom, dobrom namjerom ili na bilo koji drugi način, tijekom izrade rada:

- doc.dr. sc. Ljiljani Trtica-Majnarić na mentorstvu i stručnom vodstvu tijekom studija
- Svim mojim prijateljima na nesebičnoj podršci i razumijevanju

Rad je ostvaren u Kliničkom bolničkom centru OSIJEK u Odjelu za kliničku laboratorijsku dijagnostiku

Mentor rada:

doc.dr.sc. Ljiljana Trtica-Majnarić

Rad ima54 stranica, 16 tablica i 21 slika

KRATICE :

PRL= prolaktin

HR=hormon rasta

HPL= humani placentarnilaktogen

PIF=prolaktin inhibirajući faktor

PRLP= prolaktin specifični receptor

BMI= indeks tjelesne mase

KV=kardiovaskularno

KVB= kardiovaskularne bolesti

TSH= tiroidni stimulirajući homon

CRP= C- reaktivni protein

IGT= test tolerancije na glukozu

OGTT= oralni test tolerancije na glukozu

NSAIL= ne-steroidni protuupalni lijekovi

MMSE= test za procjenu smanjene kognitivne funkcije

KEK= klirens endogenog kreatinina

CMIA= kemilumniscentnamikročestićnaimunianaliza

SADRŽAJ :

1. UVOD 1

1.1. Građa prolaktina 1

1.2. Regulacija i otpuštanje PRL-a 2

1.3. PRL receptor 3

1.4. Uloga PRL-a u organizmu 3

1.5. Lučenje PRL-a i njegove koncentracije kod muškaraca i žena 4

1.6. Povezanost KV čimbenika rizika i PRL-a 5

2. HIPOTEZA 8

3. CILJEVI 9

4. METODE 11

4.1 Ispitanici 11

4.2. Protokol istraživanja 11

4.3 .Uzorkovanje 13

4.4. Određivanje PRL-a 13

4.5.Određivanje ukupnog kolesterola, HDL-kolesterola, triglicerida i C-reaktivnog proteina (CRP),i kreatinin klirensa 15

4.6. Određivanje leukocita 15

4.7. Određivanje TSH-a, Homocisteina i Insulina 16

4.8. MMSE score 16

4.9. Statističke metode 17

5. REZULTATI 19

5.1. Ispitivanje razlika u serumskoj koncentraciji prolaktina ovisno o: 19

5.1.1. Dobi i spolu 19

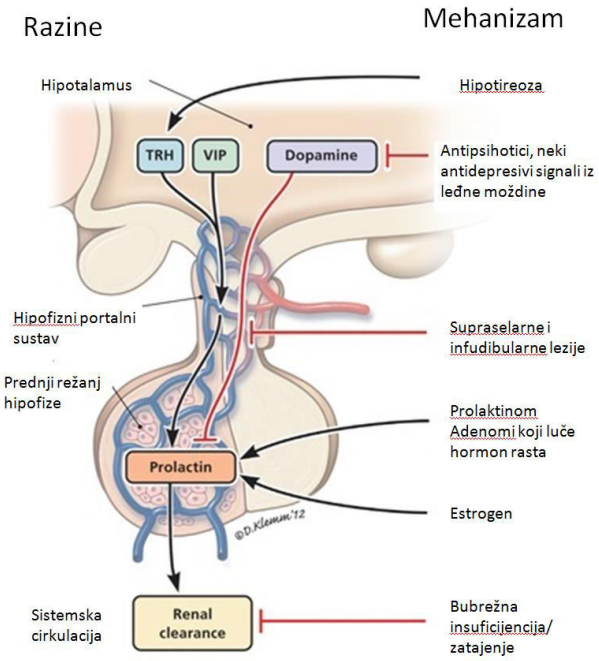
5.1.2. Prisustvu povišenih vrijednosti ukupnog kolesterola (hiperkolesterolemije) (≥ 6,5 mmol/L) 20

5.1.3. Postojanju dijagnoze hipertenzije 22
5.1.4. Postojanju dijagnoze dijabetesa tipa 2 (uključujući i stanje poremećene tolerancije glukoze) 24
5.1.5. Uzimanju ne-steroidnih protuupalnih lijekova (NSAIL) 26
5.1.6. Uzimanju hipolipemičkih lijekova (statina) 28
5.1.7. Postojanju smanjene kognitivne funkcije (MMSE test < 25) 30
5.1.8. Stupnju upale (CRP) 32
5.1.9. Postojanju pretilosti (mjera BMI) 33
5.1.10. Postojanju pretilosti abdominalnog tipa (mjera w/h) 34
5.1.11. Postojanju smanjene bubrežne funkcije (mjera KEK) 36
6. RASPRAVA 39
6.1. Rasprava uz Regresijski model 44
6.2. Zaključak Rasprave 45
8. SAŽETAK 48
9. SUMMARY 49
10. Literatura 50
11. ŽIVOTOPIS 55

1.UVOD

1.1.Građa prolaktina

Prolaktin (PRL) je proteinski hormon prednjeg režnja hipofizekojeg luče laktotropne stanice na koje otpada 30% celularnosti adenohipofize.Po građi je svrstan u skupinu somatomamotropnih hormona zajedno s hormonom rasta(HR) i humanim placentarnim laktogenom(HPL). PRL se sastoji od 199 aminokiselina, a molekularna masa mu iznosi 23 000 daltona. U cirkulaciji, kao i u hipofizi, PRL može zauzeti više molekularnih oblika koji su posljedica glikolizacije, proteolitičkog cijepanja, fosforilacije, agregacije i deaminacije. Različitost molekularnih oblika daje im različitu biološku te imunoreaktivnu aktivnost. Stoga razlikujemo monomerni PRL čija molekularna masa iznosi 23 000 daltona, dimerni ili „veliki“ PRL s molekularnom masom koja se kreće između 50 000 i 60 000 daltona te makroprolaktini ili „veliki-veliki“ PRL čija molekularna masa teži preko 150 000 daltona. Makroprolaktinskiagregati mogu biti sačinjeni od imunoglobulina G i PRL-a ili raznih prolaktinskih molekula. Oni nemaju značajnije biološke aktivnosti, ali su imunoreaktivni te se luče u slučajevima asimptomatske hiperprolaktinemije (1, 2).



Slika1. Mehanizmi koji djeluju na prolaktin

(Izvor:http://www.aafp.org/afp/2012/0601/afp20120601p1073-f1.jpg pristup: 6.9.2015.)

1.2.Regulacija i otpuštanje PRL-a

Regulacija otpuštanja PRL-a može biti: autokrina, endokrina, jukstakrina te parakrina. Autokrini se posrednici sintetiziraju u laktotropnim stanicama,dok endokrini posrednici (koji potiču iz hipotalamusa i gonada) krvlju dospijevaju u laktotropne stanice. Jukstakrine interakcije proizlaze iz izvanstaničnog matirksa te okolnih stanica, dok se parakrini faktori proizvode iz ostalih stanica hipofize, a do laktotropnih stanica stižu difuzijom. (3.)

Na otpuštanje PRL-a utječu interakcije inhibirajućih i otpuštajućih faktora iz hipotalamusa te stražnjeg dijela hipofize, a na promjenjivi utjecaj otpuštanja mogu djelovati mnogi autokrini i parakrini agensi iz adenohipofize. Kao glavni inhibirajući faktor ističe se dopamin iz hipotalamusa (PIF, prolaktin-inhibirajući faktor), stoga otpuštanje PRL-a potiču svi agensi koji suprimiraju lučenje dopamina. Također je važno i sudjelovanje klacitoninai endotelina koji djeluju direktno na laktotropne stanice (1). Kapilare hipofizne arterije i venule tvore hipotalamno-hipofizni portalni sustav. Taj sustav prenosi neuropeptide u adenohipofizu gdje vrše ulogu stimulacije ili inhibicije otpuštanja hormona iz endokrinih stanica. Na slici 1. možemo uočiti da na renalni zazor mogu utjecati bubrežna insufiscijencija/zatajenje. Razlog tomu leži u činjenici da se PRL najvećim dijelom odstranjuje upravo bubrezima. Stoga bubrežna insufiscijencija i bubrežno zatajenje mogu imati ključnu ulogu u porastu serumske koncentracije PRL-a, a samim time i utjecati na konačnu dijagnozu i terapiju.

Tablica 1. Glavni stimulansi i inhibitori otpuštanja prolaktina

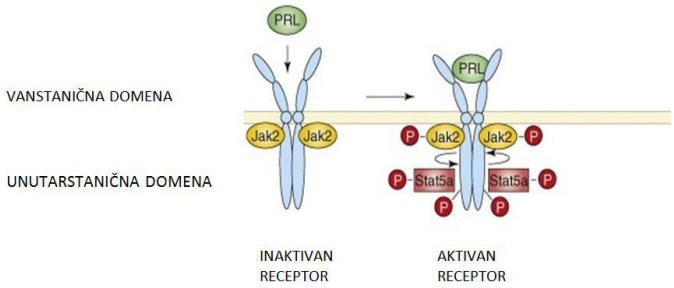
STIMULANSI	INHIBITORI
TRH, GnRH, IL-6, angiotenzin II, VIP (vazoaktivni intestinalni peptid), endogeni opioidi-β-endorfin -enkefalini Steroidi-estrogen -progesteron -testosteron	Hormoni štitnjače Dopamin PIF (prolaktin-inhibirajući faktor)

1.3.PRL receptor

PRL svoje biološke funkcije izražava specifičnim receptorom PRL receptora (PRLR). PRLR pripada obitelji citokinskih receptora, on je neenzimski, jednosmjerni, transmembranski receptor kojem su potrebne kinaze za proširivanje i prevođenje hormonalnog signala u transkripcijsku aktivaciju ciljanih gena.

Pokazalo se da u mnogim tkivima PRLR sudjeluje lokalno u produciranju PRL autokrinom/parakrinom petljom. Mnoge funkcije PRL/PRLR sustava sudjeluju u održavanju homeostaze u cijelom tijelu kako u normalnim fiziološkim stanjima tako i u specifičnim stanjima poput trudnoće/laktacije ili stresa.

Na staničnoj razini PRL ima sposobnost regulacije kritičnih staničnih odgovora, uključujući proliferaciju,diferencijaciju, preživljenje i migraciju stanica. (5)



Slika 2. Prikaz prolaktinskog receptora

(Izvor:http://www.cell.com/cms/attachment/603789/4778037/gr1.jpg preuzeto: 6.9.2015.)

1.4. Uloga PRL-a u organizmu

Osim što je esencijalan za različite psihološke funkcije u ljudskom tijelu, PRL ne samo da je bitan za početak i održavanje laktacije, negoje bitan i u reprodukciji, rastu,razvoju, osmoregulaciji, imunološkom sustavu, pravilnom funkcioniranju mozga,ponašanju i metabolizmu. Raznolikost funkcija koje PRL ima u našem tijelu duguje rasprostranjenosti

PRLR receptora u različitim tkivima i stanicama, poput limfocita, endometrija, prostate i adipocita (6). Upravo zbog važne uloge PRL-a u regulaciji menstrualnog ciklusa, njegove povišene koncentracije (hiperprolaktinemija) mogu za posljedicu imati kod žena amenoreju,anovulaciju, dok kod muškaraca može izazvati hipogonadizam,smanjenu razinu testosterona i erektilnu disfunkciju.

Kao glavni stimulans lučenja PRL-a ističe se dojenje, dok njegova koncentracija može porasti i pri stresu. Taj hormon ima glavnu ulogu prije svega u diferencijaciji mliječnih žlijezda tijekom trudnoće zbog osiguranja produkcije mlijeka nakon poroda.

Osimmamopoeze i laktopoeze, ženske reprodukcije, homeostaze hipofize,tolerancije glukoze, PRL ima važnu ulogu i u kontroli metabolizma masti, ugljikohidrata, kalcija vitamina D te steroidogeneze.

Tablica 2. Najčešće dijagnoze za izradu pretraga na prolaktin

ŽENE	MUŠKARCI
Izostanak menstruacije, amenoreja, oligomenoreja, neregularna menstruacija	Novotvorina mozga i središnjeg živčanog sustava
Diabetesmelitus	Kronični prostatitis
Hiperprolaktinemija	Muška neplodnost
Postmenopauza	Pretilost
Hormonalni poremećaj	
Poremećaj u radu metabolizma lipoproteina	

1.5.Lučenje PRL-a i njegove koncentracije kod muškaraca i žena

PRL se luči epizodno.Glavni fiziološki stimulans lučenja jest dojenje, a raste i pri stresu. Njegova je koncentracija u cirkulaciji najviša tijekom spavanja odnosno noću te nedugo

nakon buđenja. Razina PRL-a može se povisiti tijekom psihičkog i emocionalnog stresa te konzumiranjem raznih lijekova. Bitno je naglasiti da postoje određene razlike u koncentraciji PRL-a kod determinacije na osnovu spola, dobi i BMI-a (*engl. BodyMassindeks*). Razina PRL-a je niža kod muškaraca, nego kod žena. Nekestudije su dokazale da zdravi muškarci ne pokazuju smanjenje sekrecije PRL-a nakon pedesete godine (nego povećanje od 18 %) i time je ujedno dokazano da godine nisu uzrok smanjenoj produkciji PRL-a kod žena. Pri odvojenoj analizi žena u postmenopauzi, žena tijekom folikularne faze menstruacijskog ciklusa odnosno u premenopauzi, uočeno je da su žene u postmenopauzi imale smanjenje sekrecije PRL-a za 40 % naspram žena u tijeku folikularnog ciklusa.

Razlozi za smanjenu produkcije PRL-a kod žena je nedostatak estrogena tijekom menopauze. Estrogen regulira prolaktinsku masu stanica te se time objašnjava hipotetski izvanredno smanjenje koncentracije PRL-a nakon menopauze. (4)

1.6. Povezanost KV čimbenika rizika i PRL-a

Varijabilnost u serumskoj koncentraciji prolaktina povezuje se s prisutnostm KV čimbenika rizika, a time i s povišenim rizikom za nastanak KVB-a, iako prava priroda te povezanosti još nije poznata(7). Zapažen je i utjecaj starije dobi i s njom povezanog slabljenja kognitivne funkcije, ali ni o tome još nema jasnih stavova. Problem je i u tome što su KV čimbenici rizika češći u starijoj dobi, a povezani su i s nastankom kognitivnih disfunkcija te se ne zna jeli zapažena povezanost između starije dobi i varijacija u serumskoj koncentraciji prolaktina posljedica starije dobi, ili s dobi povezane kognitivne disfunkcije i prisustva brojnih KV čimbenika rizika(8,9).

Klasični čimbenici KV rizika su već odavno poznati i uključuju: stariju dob, pušenje cigareta, pretilost, dijabetes (ili poremećaj tolerancije glukoze), dislipidemiju (promijenjen sastav i koncentracija serumskih lipida), hipertenziju i slabu fizičku aktivnost. Mnogi od tih čimbenika su posljedica modernih stilova života i na njih se može utjecati preventivnim mjerama(10). Osim tih KV čimbenika, sve više ima dokaza i o tzv. novim čimbenicima rizika, kao što su blaga kronična upala, kronične latentne infekcije (npr. izazvane *Cytomegalovirus* ili *Helicobacter pylori* infekcijom), povećana koagulabilnost krvi, povećana aktivnost

trombocita, povećan oksidacijski stres te povišena serumska koncentracija aromatske aminokiseline homocistein (11,12). Depresivna stanja i lošiji socijalno-ekonomski uvjeti života, kao kompleksne psihološke i društvene pojave, također su prepoznati da imaju snažan utjecaj na razvoj i prognozu KV bolesti. (13)

Sve više postaje jasno da KV čimbenici rizika imaju sklonost pojavljivanja u skupinama (sindromima) te da su međusobno povezani. Dobro poznat primjer je tzv. Metabolički sindrom (sindrom inzulinske rezistencije), koji je česta pojava kod pretilih osoba, a patofiziološku osnovu mu čini poremećaj o inzulinu ovisnog metabolizma (14). Taj sindrom objedinjuje nekoliko poremećaja koji se često pojavljuju skupa kod iste osobe, uključujući: hipertenziju, poremećaj tolerancije glukoze, abdominalni tip pretilosti te tzv. aterogenu dislipidemija koju karakterizira smanjena koncentracija HDL-kolesterola i povećana koncentracija triglicerida (15,16).

Smanjena bubrežna funkcija se također sve više prepoznaje kao multifaktorijalno stanje povezano s visokom prevalencijom KV bolesti. Osim brojnih drugih čimbenika KV rizika, to stanje je često praćeno i endokrinim poremećajima, kao što su aktivacija neuroendokrine osovine stresa, promjene u aktivnosti hormona hipotalamusa i hipofize uključujući i prolaktin te tiroidni stimulirajući hormon (TSH), kao i periferne hormone štitne žlijezde. (17)

Koliko su KV čimbenici rizika međusobno povezani te povezani i s patofiziološkim promjenama koje prate starenje, najbolje govore sljedeći primjeri. Smanjena funkcija štitne žlijezde pa čak i u svom latentnom obliku (znak je povišen hormon TSH, bez promjena u koncentraciji hormona štitne žlijezde) čest je poremećaj kod osoba starije dobi. Zbog svoje povezanosti s metaboličkim poremećajima te povišenim stupnjem upale i imunosnim poremećajima, sve se više taj poremećaj prepoznaje kao KV čimbenik rizika. Drugi je primjer također novije utvrđen KV čimbenik - blago povišena serumska koncentracija aminokiseline homocistein. Kao uzrok toga poremećaja smatraju se brojna patološka stanja inače česta u starijoj dobi, uključujući: deficit vitamina B6 i B12 te folne kiseline, kronični gastritis, smanjena bubrežna funkcija, smanjena funkcija štitne žlijezde, kao i uzimanje više lijekova. I kronična upala blagog, subkliničkog stupnja, a što se može mjeriti porastom upalnog parametra C-reaktivnog proteina (CRP), pa makar i unutar njegovih referentnih vrijednosti,

smatra se čimbenikom rizika za ubrzani razvoj ateroskleroze i KV bolesti, ali i drugih važnih bolesti starenja te povećava i rizik općeg mortaliteta. S druge strane, već je poznato da je to kompleksni čimbenik rizika i smatra se posljedicom kroničnih bolesti te kronične aktivacije nespecifičnog imunosnog sustava (18,19,20).

2.HIPOTEZA

Osnovna pretpostavka u našem istraživanju je da na varijabilnost serumske koncentracije prolaktina utječu starija dob i prisutnost kardiovaskularnih čimbenika rizika, što bi moglo utjecati na interpretaciju nalaza pri mjerenju prolaktina u krvi u dijagnostičke svrhe u osoba starije dobi.

3. CILJEVI

Glavni cilj je utvrditi utječu li na serumsku koncentraciju prolaktina starija dob i prisutnost KV čimbenika rizika i smanjene kognitivne funkcije te uzimanje nekih lijekova s utjecajem na KV rizični profil.

SPECIFIČNI CILJEVI

I. Utvrditi postoji li značajna razlika u serumskoj koncentraciji prolaktina ovisno o:

- dobi (>65 i ≤65) i spolu
- prisustvu povišenih vrijednosti ukupnog kolesterola (hiperkolesterolemije) (granična vrijednost ≥6,5 mmol/L)
- postojanju dijagnoze hipertenzije
- postojanju dijagnoze dijabetesa tipa 2 (uključujući i stanje poremećene tolerancije glukoze)(engl. Impaired Glucose Tolerance, IGT)
- uzimanju ne-steroidnihprotuupalnih (engl. Anti-Inflammatory) lijekova (NSAIL)
- uzimanju hipolipemičkih lijekova (statina)
- postojanju smanjene kognitivne funkcije (mjerene MMSE testom, granična vrijednost<25)
- razlici u stupnju upale (izražene kao kvartile CRP)
- postojanju pretilosti (izraženo mjerom BMI) (podskupine ispitanika po kriterijima: BMI<25, 25-29, ≥30)
- postojanju pretilosti abdominalnog tipa (izaženo mjerom: omjer obujma struka i bokova) (engl. weist-to-hip ratio, w/h) (granična vrijednost za Ž ≥0,8; za M≥1,0)
- postojanju smanjene bubrežne funkcije (izražene kao kvartile KEK)

Da bi se ispitao mogući utjecaj starije dobi na distribuciju pojedinih čimbenika rizika u uzorku ispitanika, sve gore navedene podskupine ispitanika dodatno su ispitane i na razliku u dobi.

II. U skupini od više KV čimbenika rizika (njih 11), s modelom utvrditi one koji bi mogli značajno utjecati na varijacije u serumskoj koncentraciji prolaktina.

Parametri za model odabrani su tako da upućuju na sljedeće KV poremećaje:

- Hiperkolesterolemija (povišene vrijednosti kolesterola u krvi): parametar: Ukupni kolesterol
- Sindrom inzulinske rezistencije (Metabolički sindrom): parametri: Triglyceridi, HDL-kolesterol, Inzulin, BMI, w/h
- Upala: parametri: Ukupni Leukociti, CRP
- Kronična bubrežna insuficijencija (smanjenje bubrežne funkcije): parametri: Klirens kreatinina, Homocistein
- Latentni hipotiroidizam: parametar: TSH

4. METODE

4.1 Ispitanici

Ispitanici su ambulantni pacijenti iz jedne ordinacije opće/obiteljske medicine s gradskog područja grada Osijeka (ZS Retfala), koja ima velik udio starijih osoba na listi pacijenata. Kriterij za probir ispitanika bio je da su stari 50 i više godina i da imaju dg ili laboratorijske nalaze koji upućuju na postojanje KV čimbenika rizika. U istraživanje su ušle osobe koje su dale svoj pismeni informirani pristanak. U istraživanje je ušlo ukupno 93 osobe, dobi 50- 88 godina (medijan 69), s iznimkom jedne osobe od 49 godina, od čega je bilo 35 M i 58 Ž.

4.2. Protokol istraživanja

U istraživanju su dijelom korišteni podatci iz e-kartona pacijenata i to osobni podatci, o dijagnozama bolesti, korištenju lijekova te već postojeći rutinski laboratorijski nalazi, ne stariji od 3 mjeseca, a koji upućuju na postojanje KV čimbenika rizika. Mnogi od tih nalaza se periodično prikupljaju u PZZ-u kao dio preventivnih pregleda, što znači u fazi bez postojanja interkurentne akutne bolesti. Podatak o postojanju poremećaja tolerancije glukoze (engl. Impaired Glucose Tolerance, IGT) uzet je također iz modula „preventivni pregledi“, gdje se to stanje dijagnosticira bilo na osnovu poznavanja vrijednosti glukoze u krvi uzete natašte i 2h nakon doručka, bilo na osnovu OGTT-a (engl. Oral Glucose Tolerance test)

Za potrebe istraživanja, ispitanicima su još izmjerene tjelesna visina i težina te obim struka i bokova, a za potrebe izračunavanja Klirensa kreatinina, ispitanici su prema datim uputama prikupljali urin 24 h.

Provedeno je i testiranje na kognitivnu funkciju standardiziranim upitnikom MMSE.

Neki dodatni biokemijski laboratorijski nalazi, predviđeni planom istraživanja, izrađeni su u Centralnom biokemijskom laboratoriju KBC Osijek, a u tu svrhu, ispitanicima je jednokratno izvršena venepunkcija i uzeta krv za analizu.

Lokalno Etičko povjerenstvo je odobrilo provođenje studije.

Parametri

I. Podatci uzeti iz e-kartona ispitanika:

1) osobni podatci: dob i spol

2) o dg bolesti: Hipertenzija i Dijabetes tipa 2 te o stanju poremećene tolerancije glukoze (engl. Impaired Glucose Tolerance, IGT)

3) o korištenju lijekova: ne-steroidnih protuupalnih lijekova (NSAIL) te hipolipemičkih lijekova (statina)

4) rutinski laboratorijski nalazi:

Ukupni Kolesterol, HDL-kolesterol, Trigliceridi, Leukociti, C-reaktivni protein (CRP)

II. dodatno učinjena mjerenja:

- Tjelesna visina i težina, za potrebe izračunavanja:

- Klirensa kreatinina

- BMI-a (engl. Body Mass Index), po formuli: kg/m^2 - mjere pretilosti

- Obim struka i bokova, za izračunavanje omjera w/h (engl. Weist to hipp ratio) - mjere abdominalnog tipa pretilosti
- Testiranje Standardiziranim MMSE-om (engl. MiniMental State Examination) - skrining testom za početne kognitivne poremećaje

III. dodatno učinjeni biokemijski laboratorijski parametri

Prolaktin, Homocistein, Klirens kreatinin (serumski kreatinin i kreatinin u 24h urinu), Inzulin,TSH (Tiroidni Stimulirajući Hormon)

4.3 .Uzorkovanje

Uzimanje krvi je standardizirano postupkom za uzorkovanje krvi. Za određivanje koncentracije prolaktina, ukupnog kolesterola, TSH, Homocisteina, CRP-a, triglicerida, HDL-kolesterola i insulina, korištene su epruvete s podtlakom za uzimanje uzoraka venske krvi, biokemijske epruvete s crvenim čepom (Becton, Dickinson and Company, REF368492), bez antikoagulansa za izdvajanje seruma, zapremnine 2 ml.Uzorak mora odstajati 30 minuta na sobnoj temperaturi, (da bi koagulirao) te se centrifugira 10 minuta na 3 500 okr./min. (centrifuga SIGMA 3-16 PK*).* Iz centrifugiranog uzorka odvajamo serum u kojem se određuju koncentracije traženih analita. Uzorci se analiziraju istog dana, u 2-6 sati od vremena uzimanja.

Za određivanje klirens kreatinina sakupljen je 24h urin (u posebne posude za skupljanje urina), izmjeren je volumen urina te su se uzeli podatci o težini i visini ispitanika.

Za određivanje prolaktina ispitanik mora mirovati pola sata u sjedećem/ležećem položaju jer najmanji stres može dati lažno povišene vrijednosti. Krv se uzorkuje od 8 do 9 h i od 15 do 16h.

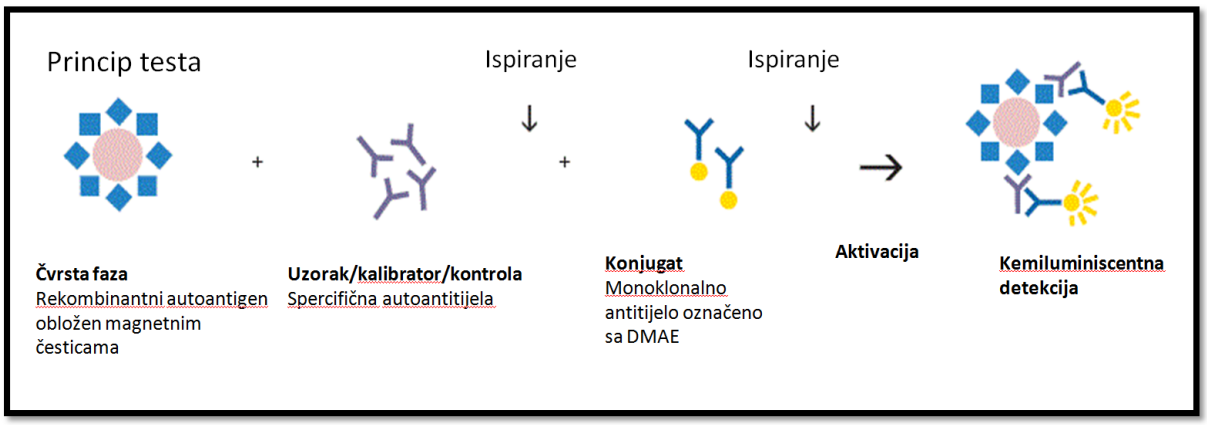
4.4. Određivanje PRL-a

U rutinskom radu Odjela za kliničku laboratorijsku dijagnostiku, KBC Osijek, PRL se kvantitativno određuje u serumu, Kemiluminiscentnom imunoanalizom s mikročesticama - CMIA (Chemiluminescence microparticle immunoassay) na analizatoru marke Abbott Architect i 1000.Metoda ima nisku funkcionalnu osjetljivost i eliminaciju interferencija: hematokrita, visokih vrijednosti kolesterola, triglicerida, bilirubina, ukupnih proteina i urata te je specifičnija u odnosu na druge rutinske metode

Princip metode

CMIA pripada skupini nekompetitivnih dvostranih (sendvič) kemiluminiscentnih metoda. Provodi se u dva stupnja i omogućuje vezanje dvaju protutijela na analit, bez steričkih zapreka. Analit je većinom antigen (Ag). Analit se veže za protutijelo (Pt) koje je adsorbirano na magnetnim mikročesticama. Nakon dodatka protutijela obilježenih luminokromom i

završnog ispiranja, u reakciju se dodaje smjesa natrijeva hidroksida i vodikova peroksida te dolazi do oslobađanja bljeskajućeg signala koji se mjeri luminometrom. Jačina mjerenog signala je direktno proporcionalna s količinom prisutnog analita u uzorku.



Slika 2. Prikaz detekcije kompleksa Ag-Pt s CMIA metodom

(Izvor:http://www.menarinidiagnostics.com/Products/Autoimmunity/Zenit-RA/Features/Advantages preuzeto: 31.8.2015)

Reagensi

Reagense je izvorno proizveo proizvođač za in vitro dijagnostičke postupke Architect Prolaktin reagens komplet (7K76)

- Mikročestice-anti-prolaktin (mišji, monoklonski) presvučen mikročesticama u TRIS puferu s proteinskim (goveđi i mišji) stabilizatorima.
- Konjugat-anti-prolaktin (mišji, monoklonski) akridinij-označen konjugat u fosfatnom puferu s proteinskim (ribljim i goveđim) stabilizatorima.
- Multiprobni manualni razblaživač- sadrži fosfatni pufer sa slanom otopinom.
- Pre-trigger otopina- sadrži 1,32% vodikov peroksid
- Trigger otopina- sadrži 0,35 N natrijev hidroksid
- Pufer za ispiranje- sadrži fosfatni pufer sa slanom otopinom

Referentne vrijednosti za prolaktin:

Muškarci: 72,7-407,4 mIU/L

Žene: 108,8-557,1 mlU/L

4.5 Određivanje ukupnog kolesterola, HDL-kolesterola, triglicerida i C-reaktivnog proteina (CRP),i kreatinin klirensa

Koncentracija navedenih analita određene su serumu i urinu na automatskom selektivnom analizatoru (Olympus AU 680), uz primjenu reagensa istog proizvođača.

Referentne vrijednosti za kolesterol:<5,0 mmol/L

Referentne vrijednosti za HDL-kolesterol: >1,0 mmol/L

Referentne vrijednosti za trigliceride (Tgc): < 1,17 mmol/L

Referentne vrijednosti za C-reaktivni protein(CRP): < 5,0 mg/L

Referentne vrijednosti za kreatinin klirensa (KEK): 1,80-3,30 ml/s/1,73m²

FORMULA ZA IZRAČUNAVANJE KLIRENSA KREATININA

$$\text{klirens(s)} = \frac{\text{U(s)x V}}{\text{P(S)}} \text{x } \frac{1{,}73 \text{ m}^2}{BSA}$$

U(s) je koncentracija tvari s u mokraći [µmol/L],V je brzina toka mokraće [mL/min], P(s) je koncentracija tvari s u plazmi ili serumu [µmol/L], BSA [m²] je površina tijela ispitanika koja se računa ili očita iz nomograma na temelju podataka o njegovoj visini i tjelesnoj težini. Klirensi se u praksi normaliziraju na standardnu površinu tijela (eng. Standard body surface area, BSA) koja iznosi 1,73 m² te je stoga jedinica kojom se izražava klirens neke tvari mL/min/1,73 m². (12)

4.6. Određivanje leukocita

Za određivanje broja leukocita korišten je uzorak venske krvi, izvađen u standardiziranu epruvetu s ljubičastim čepom (Becton, Dickinson and Company, REF 367652) s dodatkom antikoagulansa K_3-EDTA (kalijeva etilendiaminotetraoctena kiselina) volumena 3 ml. Leukociti (L) su određeni na ADVIA 2120I multiparametrijskom hematološkom analizatoru (SIEMENS).

Referentne vrijednosti leukocita: 3,4 - 9,7 x 10/L

4.7.**Određivanje TSH-a, Homocisteina i Insulina**

Koncetracije TSH i Homocisteina određene su na Beckman coulteru (TSH) i Abbott Architect i 1000 (Homocistein), CMIA metodom. Koncentracije inzulina određene su na Siemens Immulite 2000, CMIA metodom.

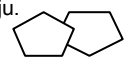
Referentne vrijednosti za TSH: 0,340- 5,600 mlU/L, homocistein (M/Ž za dob 19- 70 godina): 4-14 umol/L i insulin: 3,21 – 16,32 mlU/L

4.8 MMSE score

Za ispitivanje kognitivne mentalne funkcije korišten je standardni MMSE test.

Folstein: Mini Mental Status Examination (MMSE)

Zadatak		Ocjenjivanje	
Orijentacija u vremenu	"Kažite mi godinu/mjesec/dan u tjednu/datum u mjesecu/godišnje doba?" Ukoliko ispitanik nešto propusti, pitati ponovno	Jedan bod za svaki točan odgovor (minimalno 0 – maksimalno 5 bodova).	5
Orijentacija u prostoru	"Gdje se nalazite: država/regija/grad/zgrada (bolnica)/kat (ili broj sobe)?" Ukoliko ispitanik nešto propusti, pitati ponovno.	Jedan bod za svaki točan odgovor (minimalno 0 – maksimalno 5 bodova).	5
Ponavlja	Razgovijetno i polako imenovati tri nepovezana predmeta (ne pokazati!). Od ispitanika tražimo da ponovi te riječi.	Jedan bod za svaki točan odgovor (minimalno 0 – maksimalno 3 boda)	3
Pažnja i koncentracija	Tražiti od ispitanika da slovka riječ "strop" unatrag (ili neku sličnu riječ s mnogo suglasnika).	Jedan bod za svaki točan odgovor (minimalno 0 – maksimalno 5 bodova).	5
Kratkotrajno pamćenje	Tražiti od ispitanika da ponovi ranije nabrojena tri predmeta (nabrojenih u stavci "Ponavljanje").	Jedan bod za svaki točan odgovor (minimalno 0 – maksimalno 3 boda)	3

	Pokazati pacijentu npr. sat uz pitanje: “Što je ovo?”. Ponoviti isto pitanje pokazujući npr. olovku.	Jedan bod za svaki točan odgovor (minimalno 0 – maksimalno 2 boda)	2
Ponavljanje fraze	Tražiti od ispitanika da ponovi određenu frazu, npr.: “Nikakvih zašto, kako i kada”.	Jedan bod ukoliko ispitanik točno ponovi frazu iz prvog pokušaja.	1
Razumijevanje izgovorenih naredbi	Pružiti ispitaniku list papira i reći: “Uzmite papir u vašu desnu ruku, presavijte ga jednom, a zatim ga položite na pod”.	Jedan bod za svaki točan odgovor (minimalno 0 – maksimalno 3 boda)	3
Razumijevanje napisanih naredbi	Pokazati ispitaniku list papira na kojem piše velikim slovima “ZATVORITE OČI”.	Jedan bod ukoliko ispitanik točno ponovi frazu iz prvog pokušaja.	1
Spontano pisanje	Tražiti od ispitanika da napiše jednu rečenicu po svom izboru.	Jedan bod ukoliko ispitanik točno ponovi frazu iz prvog pokušaja.	1
Precrtavanje	Tražiti od ispitanika da precrta dva peterokuta koji se djelomično preklapaju. 	Jedan bod ukoliko ispitanik točno ponovi frazu iz prvog pokušaja.	1
Ocjenjivanje	Zbroj od 24 ili više bodova smatra se normalnim. Međutim, neki autori uzimaju rezultat od 20 i manje bodova pouzdano patološkim, rezultat 21-25 graničim, a zbroj veći od 25 normalnim.		**30**

4.9.Statističke metode

1) Rezultati ispitivanja razlika će biti prikazani tabelarno i grafički (kao box-plot dijagrami) te obrađeni deskriptivnom statistikom. Kategorijski će podatci biti predstavljeni apsolutnim frekvencijama, a numerički podatci aritmetičkom sredinom i standardnom devijacijom (u slučaju normalne raspodjele), a u ostalim slučajevima medijanom i granicama intrakvartilnog raspona.

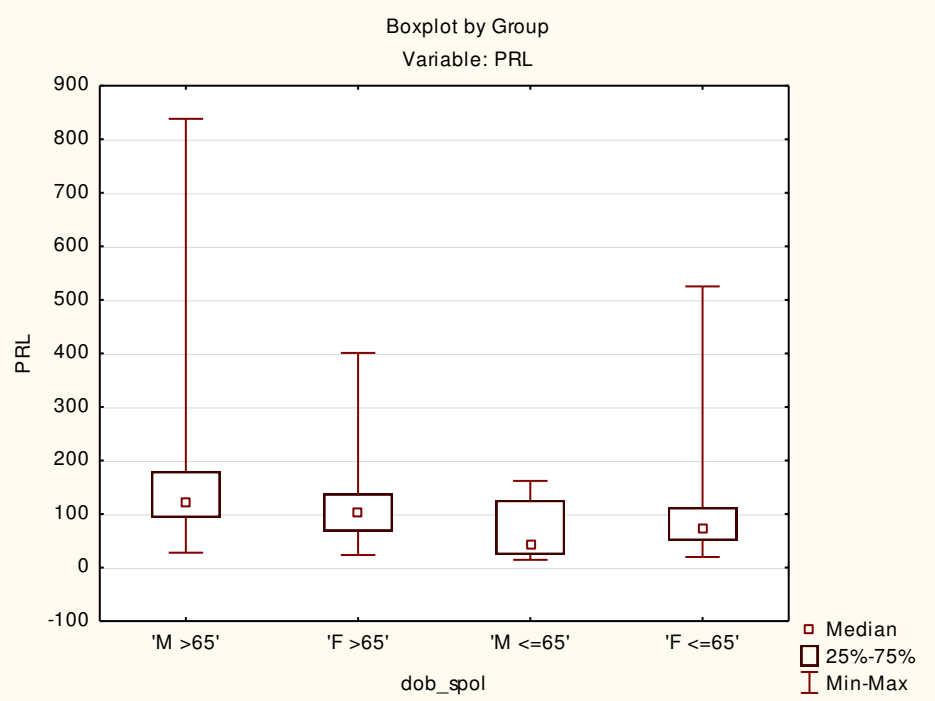
Razlike među kategorijskim varijablama će se testirati Fischerovim egzaktnim testom, a razlike među numeričkim varijablama Mann-Whithney U testom. Neparametrijski testovi su izabrani zbog malih skupina ispitanika. Razlike među 4 skupine (Ž>65, Ž<=65, M>65, M<=65) će se ispitivati ne-parametrijskim Kruskal-Wallis ANOVA testom. Sve su p-vrijednosti dvostrane. Kao značajnom smatrat će se razina značajnosti od alfa= 0,05.

2) Ispitivanje značajnosti korelacija u skupini definiranih KV čimbenika, ispitivat će se modelom multiple regresije. Podatci će biti statistički obrađeni upotrebom informatičkog programa SPSS (inačica 16.0, SPSS Inc., Chicago, IL, SAD) i Microsoft Office Excel tabličnog kalkulatora.

5. REZULTATI

5.1 Ispitivanje razlika u serumskoj koncentraciji prolaktina ovisno o:

5.1.1. Dobi i spolu



Slika 1. Box-plot dijagram serumske koncentracije prolaktina s obzirom na podjelu ispitanika prema dobi i spolu

Kada je razlika u serumskoj koncentraciji prolaktina ispitivana s obzirom na to jesu li ispitanici stariji od 65 godina ili mlađi od te dobi i to zasebno za Ž i M, dobiveni su rezultati (Slika 1, Tablica 1) koji ukazuju na veće vrijednosti prolaktina u starijoj dobi, ali je razlika značajna samo za M spol (Kruskal-Wallis ANOVA, p=0,007). Skupina M starije dobi (>65) pokazuje i tendenciju za dostizanje većih ekstremno visokih serumskih koncentracija prolaktina.

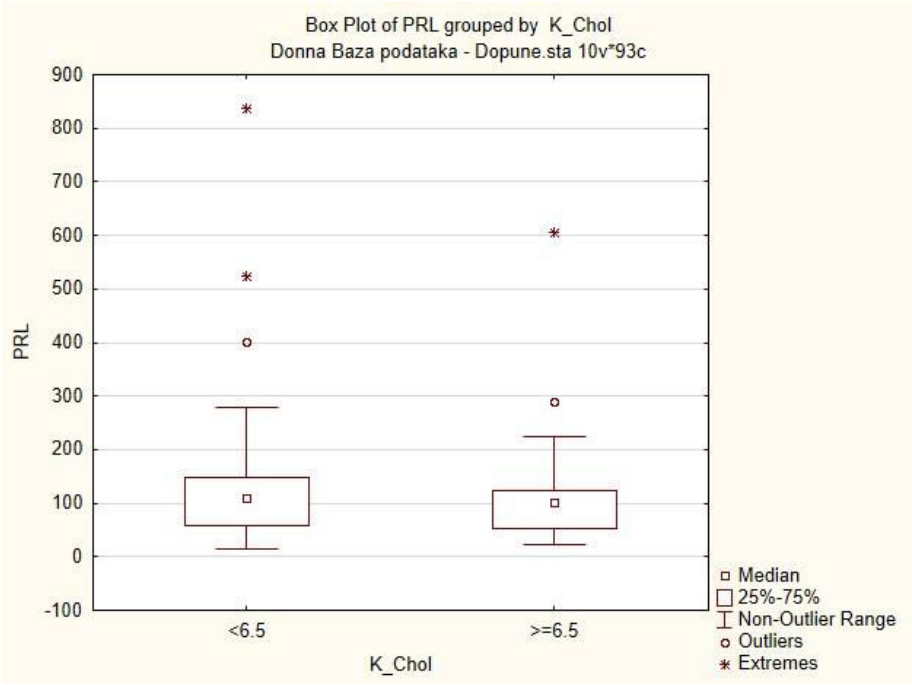
Tablica 1. Serumske koncentracije prolaktina s obzirom na podjelu ispitanika prema dobi i spolu

Podskupina	N	S±SD	Medijan	Q25	Q75	Min	Maks
M>65	27	176,28±173,22	121,25	93,46	179,53	27,93	838,18
F>65	32	115,95±76,45	103,26	68,06	137,86	23,50	401,04
M≤65	8	70,65±58,02	44,15	24,31	125,87	14,57	162,00
F≤65	26	98,07±96,40	72,27	50,63	112,26	19,82	525,28
Svi	93	124,57±120,38				14,57	838,18

5.1.2. Prisustvu povišenih vrijednosti ukupnog kolesterola (hiperkolesterolemije) (≥6,5 mmol/L)

Tablica 2. Serumske koncentracije prolaktina s obzirom na podjelu ispitanika prema vrijednostima ukupnog kolesterola

Podskupina	N	PRL (mUI/L) S±SD	PRL (mUI/L) Medijan	Q25	Q75	Min	Maks
Kolesterol<6,5	55	133.00±133,45	109,75	57,35	148,16	14,57	838,18
Kolesterol≥ 6,5	38	112,37±98,94	101,93	51,63	123,85	23,14	606,01
svi	93	124,57±120,39				14,57	838,18



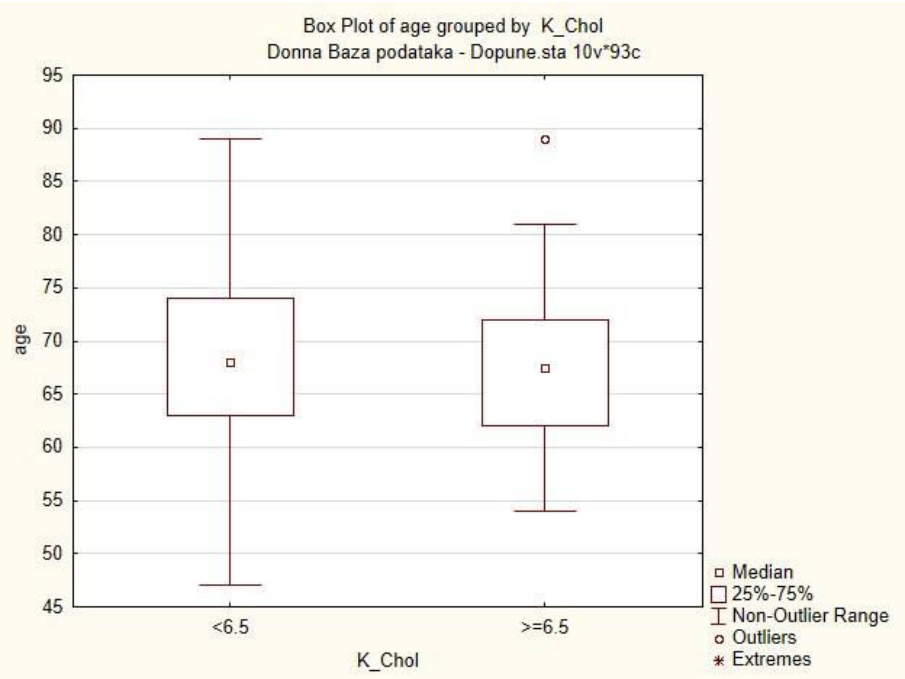
Slika 2. Box-plot dijagram serumske koncentracije prolaktina s obzirom na podjelu ispitanika prema vrijednostima ukupnog kolesterola

Ispitivanjem razlika u serumskoj koncentraciji prolaktina s obzirom na postojanje povišenih vrijednosti ukupnog kolesterola (≥6,5) nije nađena značajna razlika (Mann-Whitney, p=0,42) (Tablica 2, Slika 2).

Dodatno ispitivanje na razliku u dobi (>65, ≤65) također nije pokazalo značajnu razliku (Mann-Whitney, p=0,11) (Tablica 3, Slika 3).

Tablica 3. Srednja vrijednost dobi ispitanika podijeljenih prema vrijednostima ukupnog kolesterola

Podskupine	N	Dob (god) S±SD	Dob (god) Medijan	Q25	Q75	Min	Maks
Kolesterol<6,5	55	67,73±8,35	68,00	63,00	74,00	49,00	88,00
Kolesterol≥6,5	38	67,55±7,47	67,50	62,00	72,00	54,00	88,00
Svi	93	67,65±7,96				49,00	88,00

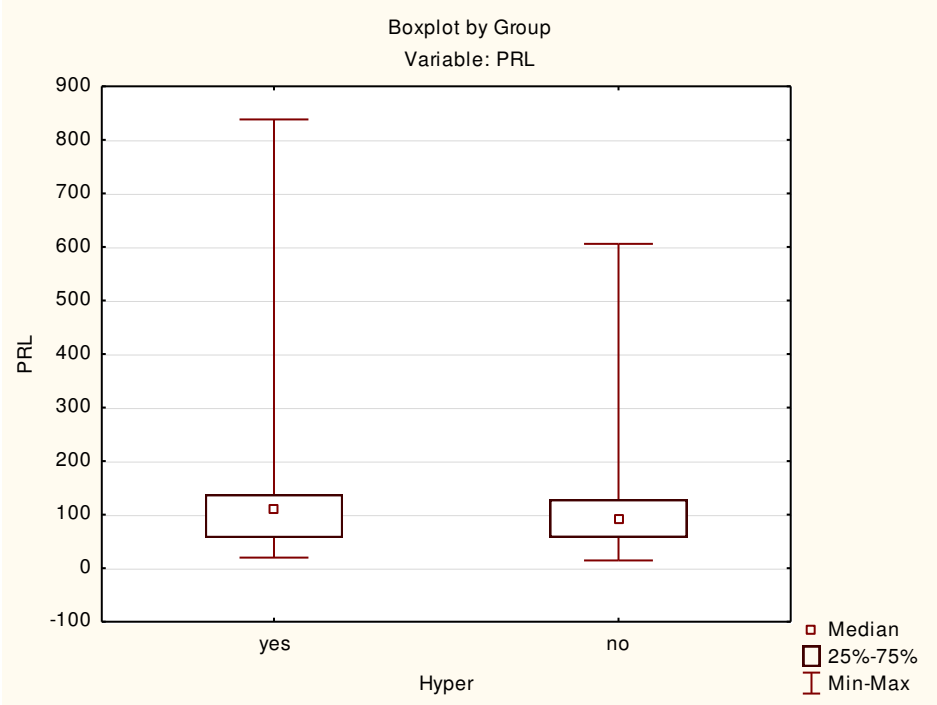


Slika 3. Box-plot dijagram dobne razlike ispitanika podijeljenih prema vrijednostima kolesterola

5.1.3. Postojanju dijagnoze hipertenzije

Tablica 4. Serumske koncentracije prolaktina u ispitanika podijeljenih prema tome imaju li dg hipertenzije ili nemaju

Podskupine	N	PRL ((mIU/L) S±SD	PRL ((mIU/L) Medijan	Q25	Q75	Min	Maks
Hipertenzija	77	122,11±113,26	109,75	56,84	137,87	19,82	838,18
Ne	16	136,41±153,98	90,23	57,29	128,51	14,57	606,01
Svi	93	124,57±120,38				14,57	838,18



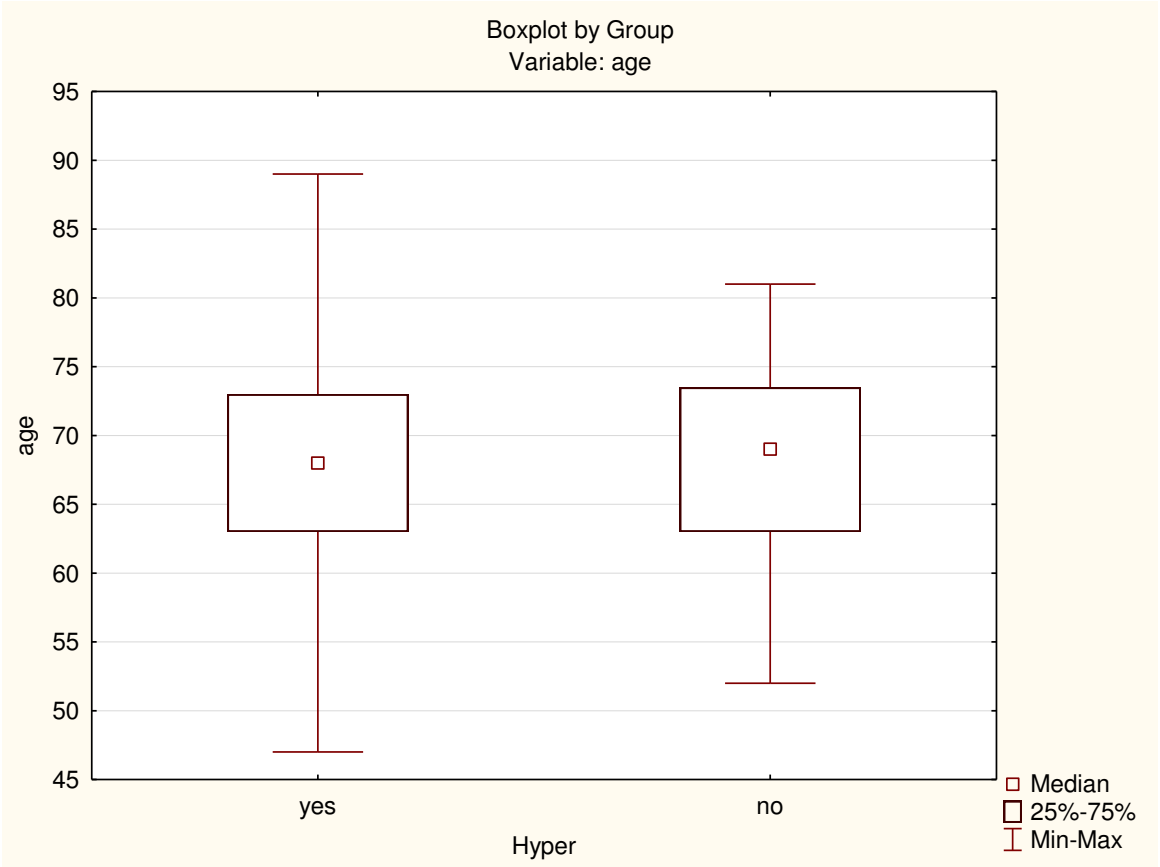
Slika 4. Box-plot dijagram serumske koncentracije prolaktina s obzirom na podjelu ispitanika prema prisustvu dg hipertenzije

Ispitivanjem razlika u serumskoj koncentraciji prolaktina s obzirom na postojanje dijagnoze hipertenzije nije nađena značajna razlika (Mann-Whitney, p=0,56) (Tablica 4, Slika 4).

Dodatno ispitivanje na razliku u dobi (>65, ≤65), također nije dalo značajnu razliku (Mann-Whitney, p=0,59) (Tablica 5, Slika 5).

Tablica 5. Srednja vrijednost dobi ispitanika podijeljenih prema tome imaju li dg hipertenzije ili nemaju

Podskupina	N	Dob (god) S±SD	Dob (god) Medijan	Q25	Q75	Min	Maks
Hipertenzija	77	67,54±7,98	68,00	63,00	73,00	49,00	88,00
Ne	16	68,18±8,09	69,00	63,00	73,50	52,00	81,00
Svi	93	67,65±7,96				49,00	88,00



Slika 5. Box-plot dijagram dobnih razlika ispitanika podijeljenih prema tome imaju li dg hipertenzije ili nemaju

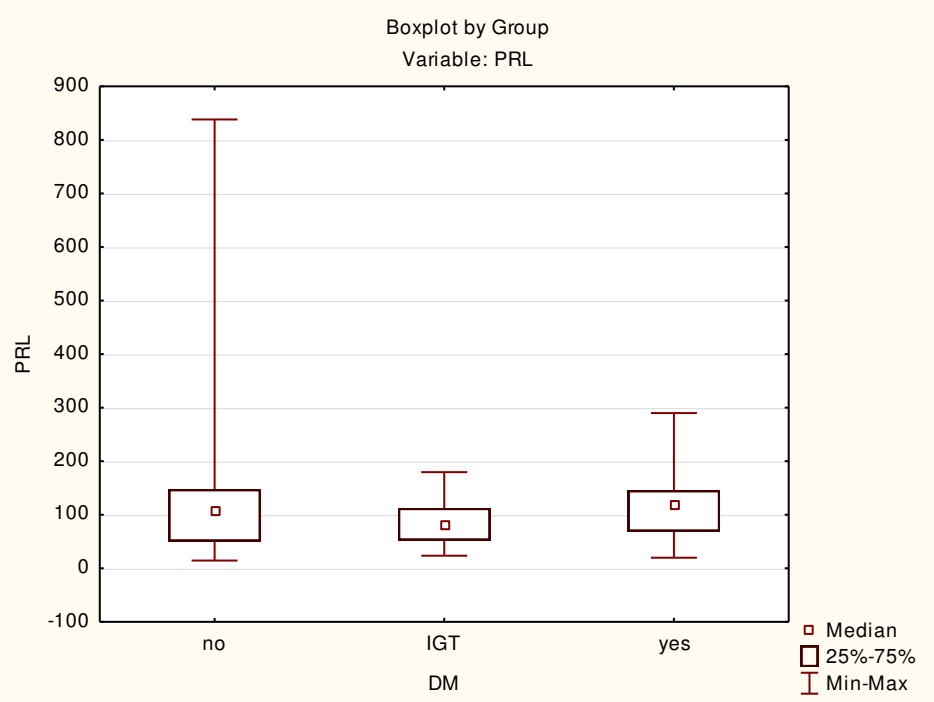
5.1.4. Postojanju dijagnoze dijabetesa tipa 2 (uključujući i stanje poremećene tolerancije glukoze)

Tablica 6. Serumske koncentracije prolaktina ovisno o tome imaju li ispitanici dijabetes ili poremećenu toleranciju glukoze ili nemaju

Podskupina	N	PRL (mIU/L) S±SD	PRL (mIU/L) Medijan	Q25	Q75	Min	Maks
Ne	59	131,78±142,81	105,83	50,63	147,40	14,57	838,18
IGT*	11	84,56±44,32	79,09	52,40	112,26	23,50	179,53
DM**	23	125,21±70,73	119,85	69,00	145,37	19,82	289,91
Svi	93	124,57±120,39				14,57	838,18

*IGT- poremećena tolerancija glukoze

**DM - Dijabetes



Slika 6. Box-plot dijagram serumske koncentracije prolaktina s obzirom na to imaju li ispitanici dg dijabetesa, poremećene tolerancije glukoze ili nemaju

Ispitivanjem razlika u serumskoj koncentraciji prolaktina s obzirom na postojanje Dijabetesa tipa 2 (DM) ili poremećene tolerancije glukoze (IGT) nije nađena značajna razlika (Kruskal-Wallis ANOVA, p=0,24) (Tablica 6, Slika 6).

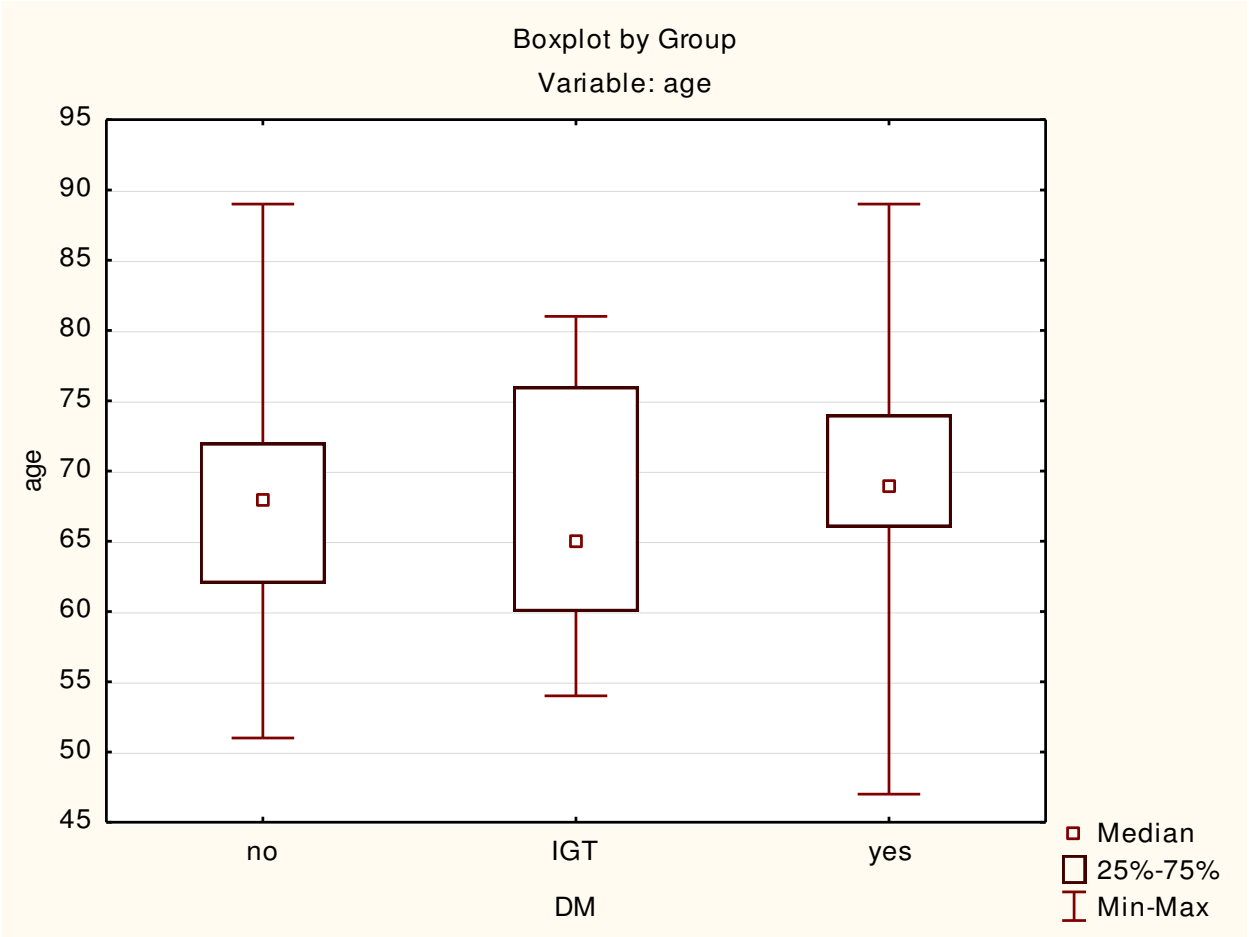
Dodatno ispitivanje na razliku u dobi (>65, ≤65), također nije dalo značajnu razliku (Kruskal-Wallis ANOVA, p=0,53) (Tablica 7, Slika 7).

Tablica 7. Srednja vrijednost dobi ispitanika podijeljenih prema tome imaju li dg dijabetesa, ili poremećene tolerancije glukoze, ili nemaju

Podskupina	N	Dob (god) S±SD	Dob (god) Medijan	Q25	Q75	Min	Maks
Ne	59	67,28±7,85	68,00	62,00	72,00	51,00	88,00
IGT*	11	67,00±8,86	65,00	60,00	76,00	54,00	81,00
DM**	23	68,91±8,02	69,00	66,00	74,00	49,00	88,00
Svi	93	67,65±7,96				49,00	88,00

*IGT- poremećena tolerancija glukoze

**DM - Dijabetes

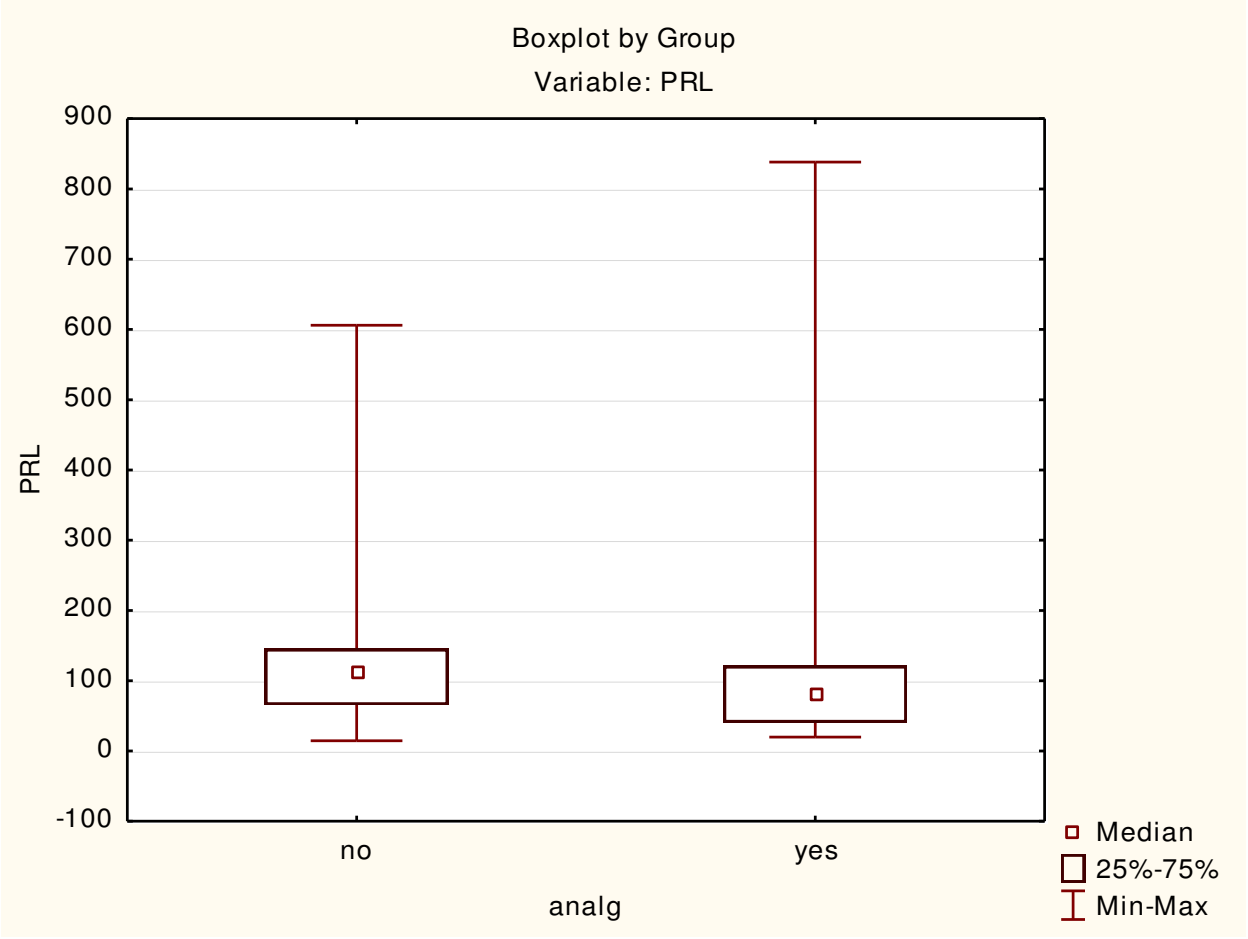


Slika 7. Box-plot dijagram dobnih razlika ispitanika podijeljenih prema tome imaju li dg dijabetesa, ili poremećene tolerancije glukoze, ili nemaju

5.1.5. Uzimanju ne-steroidnih protuupalnih lijekova (NSAIL)

Tablica 8. Serumske koncentracije prolaktina u ispitanika podijeljenih prema to uzimaju li ne-steroidne protuupalne lijekove i analgetike ili ne uzimaju

Podskupina	N	PRL (mIU/L) S±SD	PRL (mIU/L) Medijan	Q25	Q75	Min	Maks
NSAIL	23	121,67±168,08	79,09	40,50	121,19	19,82	838,18
Ne	70	125,52±101,55	110,55	65,46	145,37	14,57	606,01
Svi	93	124,57±120,39				14,57	838,18



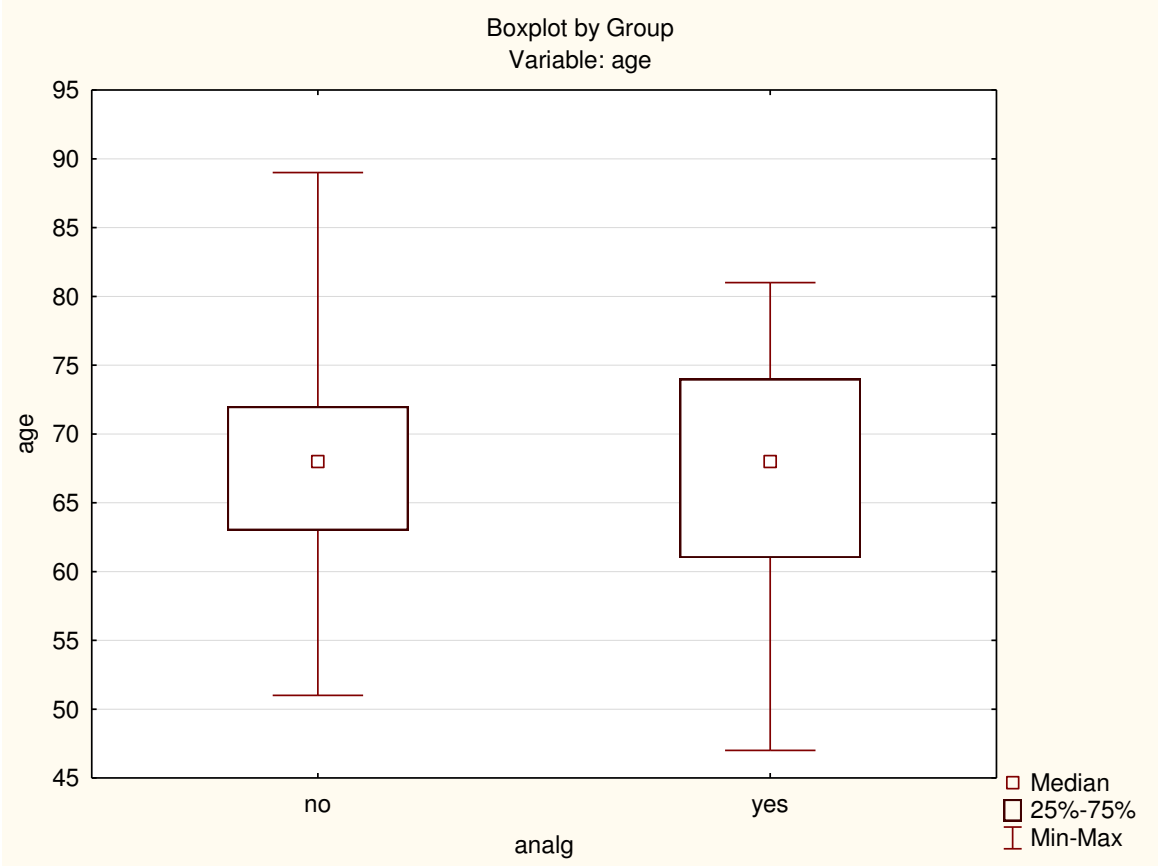
Slika 8. Box-plot dijagram serumskih koncentracija prolaktina ovisno o tome uzimaju li ispitanici ne-steroidne protuupalne lijekove i analgetike, ili ne uzimaju

Ispitivanjem razlika u serumskoj koncentraciji prolaktina s obzirom na uzimanje ili neuzimanje ne-steroidnih protuupalnih lijekova (NSAIL) i analgetika, nije nađena značajna razlika (Mann-Whitney, p=0,11) (Tablica 8, Slika 8).

Dodatno ispitivanje na razliku u dobi (>65, ≤65), također nije dalo značajnu razliku (Mann-Whitney, p=0,72) (Tablica 9, Slika 9).

Tablica 9. Srednja vrijednost dobi ispitanika podijeljenih prema tome uzimaju li ne-steroidne protuupalne lijekove i analgetike ili ne uzimaju

Podskupina	N	Dob S±SD	Dob Medijan	Q25	Q75	Min	Maks
NSAIL	23	66,60±9,50	68,00	61,00	74,00	49,00	81,00
Ne	70	68,00±7,43	68,00	63,00	72,00	51,00	88,00
Svi	93	67,65±7,96				49,00	88,00

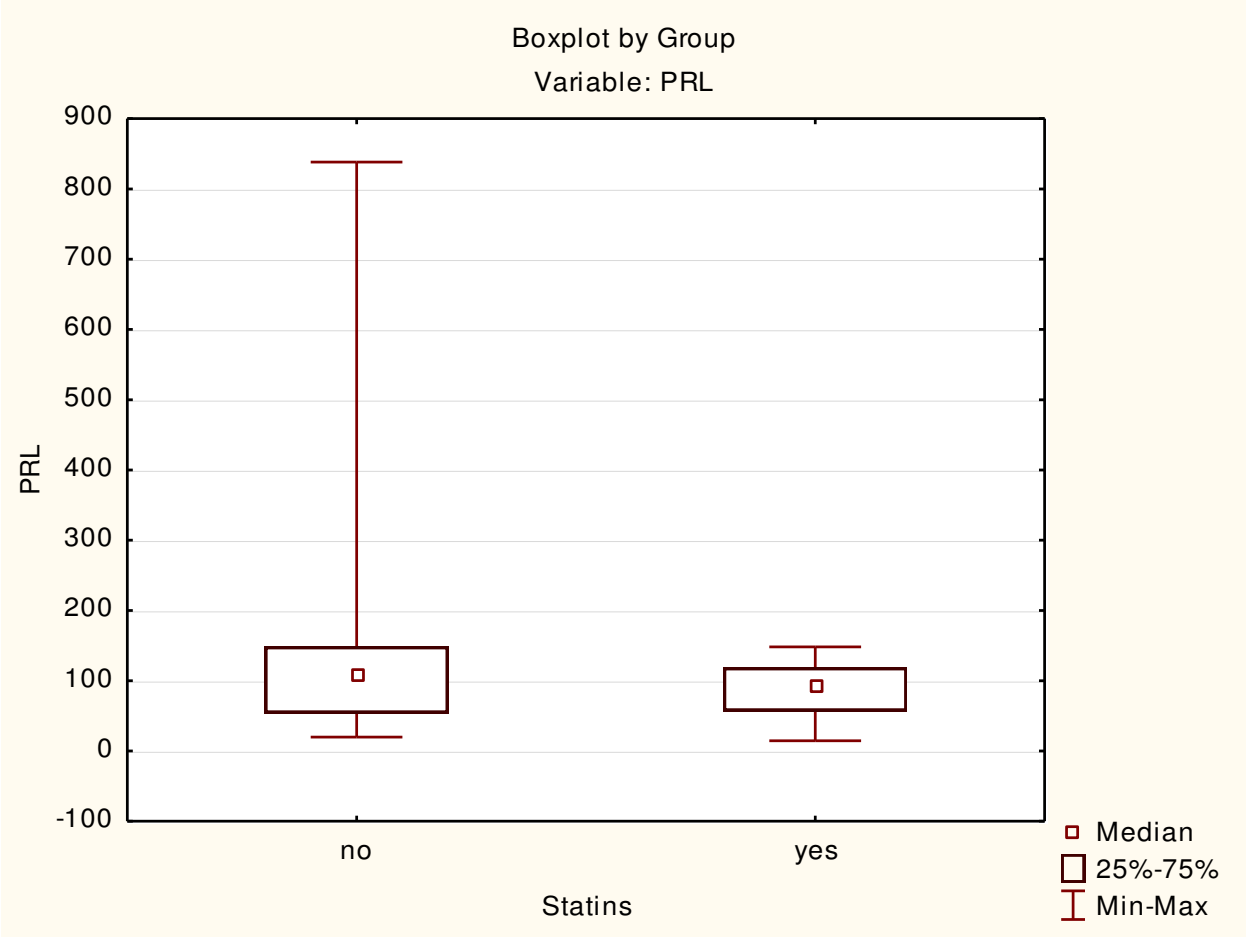


Slika 9. Box-plot dijagram dobnih razlika ispitanika podijeljenih prema tome uzimaju li ne-steroidne protuupalne lijekove i analgetike ili ne uzimaju

5.1.6. Uzimanju hipolipemičkih lijekova (statina)

Tablica 10. Serumske koncentracije prolaktina s obzirom na to uzimaju li ispitanici hipolipemičke lijekove statine ili ne uzimaju

podskupina	N	PRL (mIU/L) S±SD	PRL (mIU/L) Medijan	Q25	Q75	Min	Maks
Statini	18	90,53±36,89	93,69	56,84	118,56	14,57	148,16
Ne	75	132,74±131,74	107,20	53,98	148,64	19,82	838,18
Svi	93	124,57±120,38				14,57	838,18



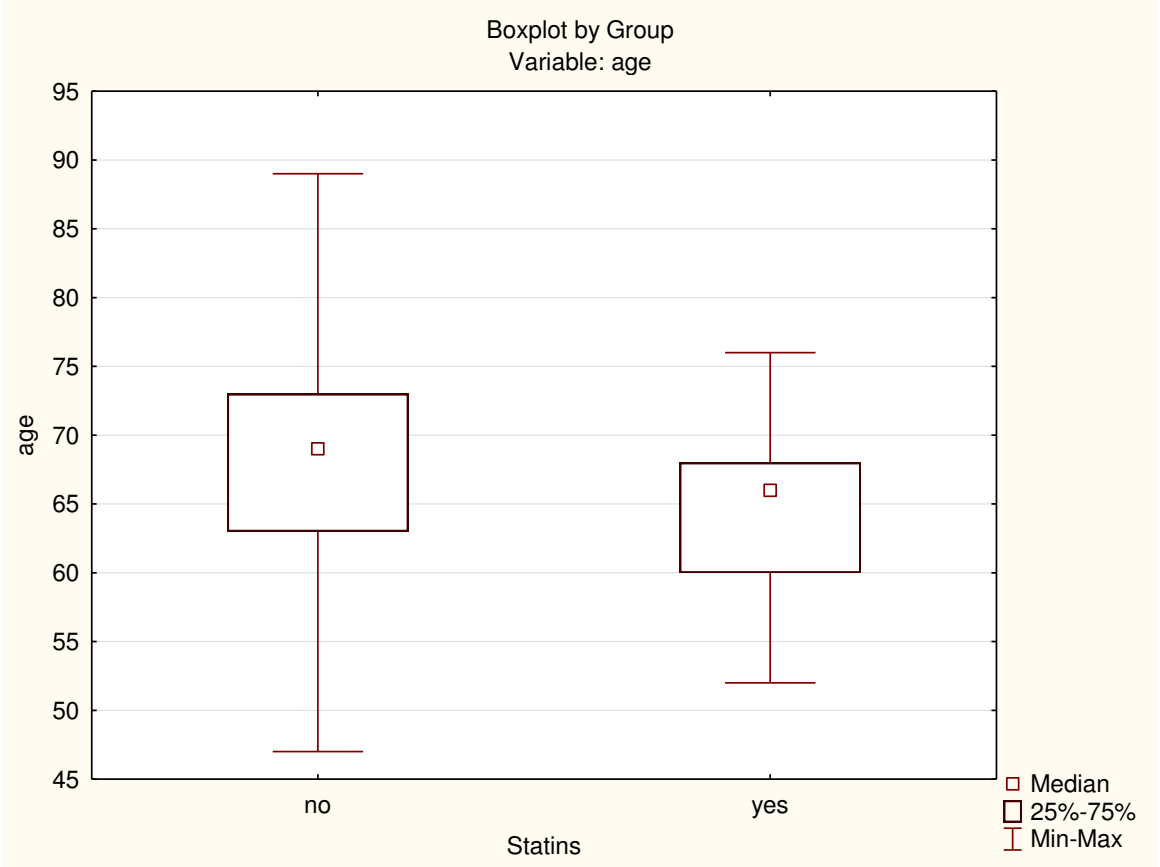
Slika10. Box-plot dijagram serumskih koncentracija prolaktina s obzirom na uzimanje hipolipemičkih lijekova statina

Ispitivanjem razlika u serumskoj koncentraciji prolaktina s obzirom na uzimanje ili neuzimanje hipolipemičkih lijekova (Statina), nije nađena značajna razlika (Mann-Whitney, p=0,31) (Tablica 10, Slika 10).

Dodatno ispitivanje na razliku u dobi (>65,≤65), također nije dalo značajnu razliku (Mann-Whitney, p=0,11) (Tablica 11, Slika 11).

Tablica 11. Dobne razlike u ispitanika podijeljenih s obzirom na to uzimaju li hipolipemičke lijekove statine ili ne uzimaju

Podskupina	N	Dob (god) S±SD	Dob (god) Medijan	Q25	Q75	Min	Maks
Statini	18	65,22±6,44	66,00	60,00	68,00	52,00	76,00
Ne	75	68,24±8,21	69,00	63,00	73,00	49,00	88,00
Svi	93	67,65±7,96				49,00	88,00



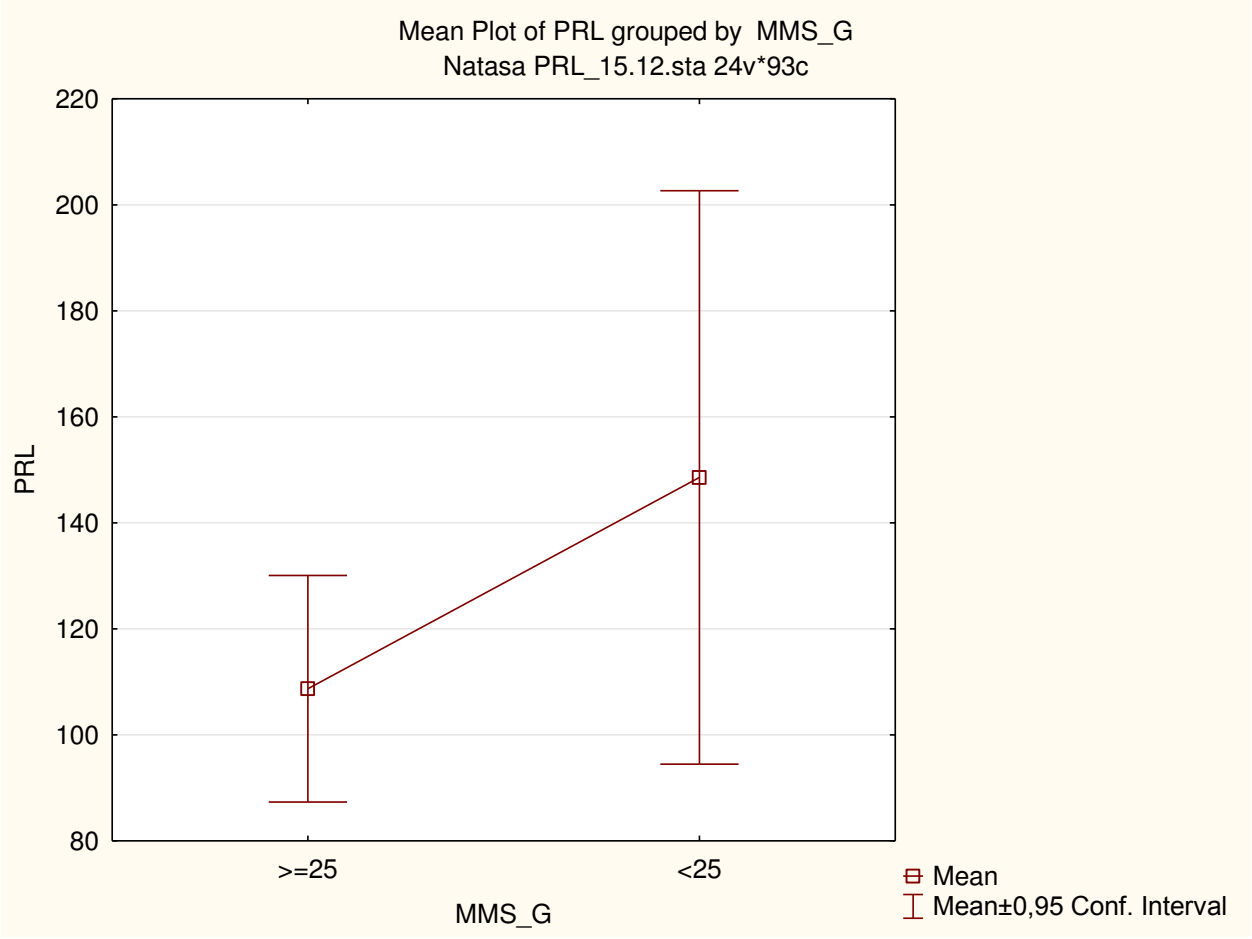
Slika 11. Box-plot dijagram dobnih razlika ispitanika podijeljenih s obzirom na to uzimaju li hipolipemičke lijekove statine ili ne uzimaju

5.1.7. Postojanju smanjene kognitivne funkcije (MMSE test <25)

Tablica 12. Serumske koncentracije prolaktina s obzirom na prisutnost kognitivne disfunkcije mjerene testom MMSE

Podskupina	N	PRL (mUI/L) S±SD	PRL (mIU/L) Medijan	Q25	Q75	Min	Maks
MMSE≥25*	56	108,71±79,79	104,50	55,31	137,37	14,57	525,28
MMSE<25	37	148,57±162,25	109,50	57,35	137,85	19,82	838,18
Svi	93	124,57±120,39				14,57	838,18

*MMSE – Mini Mental State Examination Score



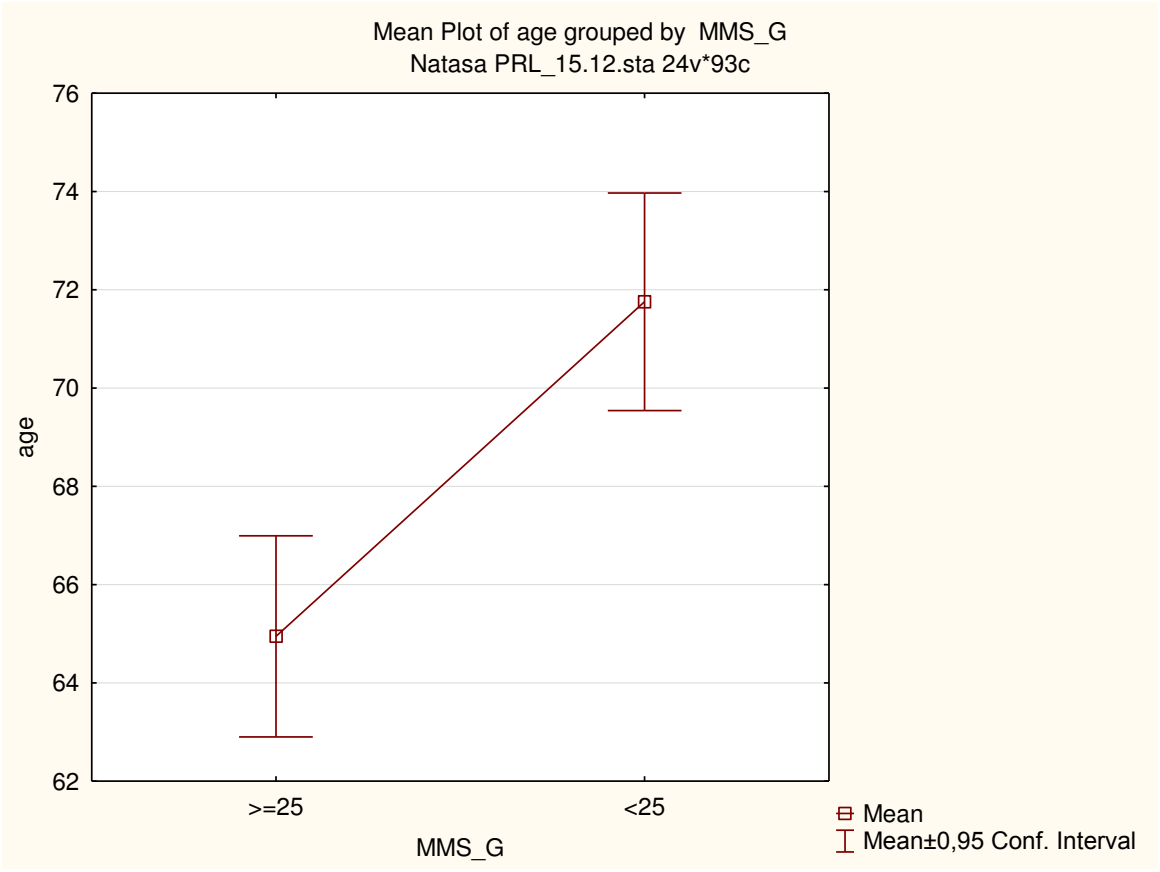
Slika 12. Serumske koncentracije prolaktina s obzirom na to imaju li ispitanici kognitivnu disfunkciju ili nemaju

Ispitivanjem razlika u serumskoj koncentraciji prolaktina s obzirom na prisutnost kognitivne disfunkcije (MMSE<25) nije nađena značajna razlika (Mann-Whitney, p=0,17), iako postoji tendencija k povećanju vrijednosti prolaktina u osoba sa smanjenom kognitivnom funkcijom (Tablica 12, Slika 12).

Dodatno ispitivanje na razliku u dobi (>65,≤65) je pokazalo značajnu razliku s tim da podskupina ispitanika s kognitivnom disfunkcijom (MMSE<25) je ujedno i značajno starija (Mann-Whitney, p=0,00) (Tablica 13, Slika 13).

Tablica 13. Dobne razlike u ispitanika podijeljenih s obzirom na to imaju li kognitivnu disfunkciju ili nemaju

Podskupina	N	Dob (god) S±SD	Dob (god) Medijan	Q25	Q75	Min	Maks
MMSE≥25	56	64,94±7,64	65,50	60,00	69,00	49,00	81,00
MMSE<25	37	71,56±6,63	72,00	67,00	75,00	62,00	89,00
Svi	93	67,65±7,96				49,00	88,00



Slika 13. Box-plot dijagram dobnih razlika u ispitanika podijeljenih s obzirom na to imaju li kognitivnu disfunkciju ili nemaju, mjerenu MMSE testom

5.1.8. Stupnju upale (CRP)

Tablica 14. Serumske koncentracije prolaktina u ispitanika podijeljenih s obzirom na stupanj upale

Podskupine CRP* kvartile	N	PRL (mUI/L) S±SD	PRL (mUI/L) Medijan	Q25	Q75
<3,8	13	118,03±83,21	121,25	45,40	136,88
≥3,8<4,4	31	100,21±51,50	103,35	67,12	120,90
≥4,4<5,05	25	127,48±83,37	116,62	60,71	160,49
≥5,05	23	126,91±147,00	79,09	53,98	137,85
Svi	92**	116,81±94,84			

*CRP-C - reaktivni protein

** jedan ispitanik nije imao podatak

Ispitivanjem razlika u serumskoj koncentraciji prolaktina s obzirom na stupanj upale (kvartile CRP) nije nađena značajna razlika (Kruskal-Wallis ANOVA, p=0,52) (Tablica 14).

Dodatno ispitivanje na razlike u dobi (>65, ≤65) je pokazalo značajnu razliku s tim da je značajno starija skupina ispitanika u 3. kvartili vrijednosti CRP-a (CRP≥4,4< 5,05) (Kruskal-Wallis ANOVA, p=0,04) (Tablica 15).

Tablica 15. Dobne razlike ispitanika podijeljenih s obzirom na stupanj upale

Podskupine CRP* kvartile	N	Dob (god) S±SD	Dob (god) Medijan	Q25	Q75
<3,8	13	68,07±9,78	68,00	62,00	70,00
≥3,8<4,4	31	65,64±6,18	66,00	61,00	69,00
≥4,4<5,05	25	71,04±8,57	72,00	67,00	76,00
≥5,05	23	66,43±7,75	68,00	62,00	74,00
Svi	92**	67,65±8,00			

*CRP - C-reaktivni protein

** jedan ispitanik nije imao podatak

5.1.9. Postojanju pretilosti (mjera BMI)

Tablica 16. Serumske koncentracije prolaktina u ispitanika podijeljenih prema vrijednostima BMI-a za žene

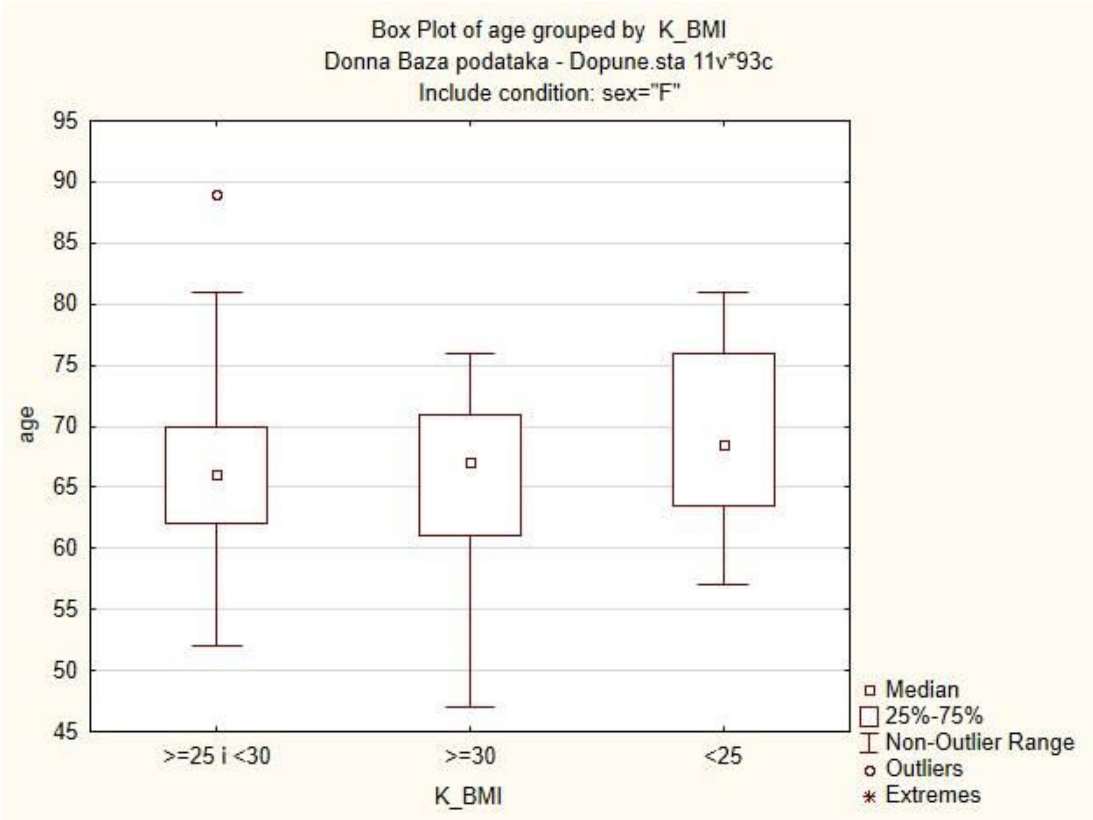
Podskupina	N	PRL (mUI/L) S±SD	PRL (mUI/L) Medijan	Q25	Q75	Min	Maks
BMI≥30	29	107,24±97,53	79,09	56,84	119,85	23,14	525,28
BMI≥25<30	21	108,12±82,99	86,10	51,63	137,85	26,33	401,04
BMI<25	8	109,98±44,71	114,09	95,18	135,66	19.82	170,21
Svi	58	107,94±85,65				19,82	525,28

Tablica 17. Serumske koncentracije prolaktina u ispitanika podijeljenih prema vrijednostima BMI-a za muškarce

Podskupina	N	PRL (mUI/L) S±SD	PRL (mUI/L) Medijan	Q25	Q75	Min	Maks
BMI≥30	13	105,25±79,82	97,20	45,40	123,85	23,02	277,83
BMI≥25<30	15	203,90±225,95	121,46	81,94	261,81	14,57	838,18
BMI<25	7	128,32±37,93	120,13	109,50	162,00	67.04	179,53
Svi	35	152,14±160,20				14,57	838,18

Ispitivanjem razlika u serumskoj koncentraciji prolaktina s obzirom na postojanje pretilosti, ili prekomjerne tjelesne težine, ili nepostojanje (izražene kao kategorije BMI), i to posebno za žene (N=58) i za muškarce (N=35), nije nađena značajna razlika između podskupina ispitanika (Kruskal-Wallis ANOVA, p=0,51 i 0,39) (Tablice 16 i 17).

Dodatno ispitivanje na razlike u dobi (>65, ≤65) nije pokazalo značajnu razliku ni za žene ni za muškarce, iako postoji tendencija k starijoj dobi žena s BMI<25 (Kruskal-Wallis ANOVA, p=0,51 i 0,76). (Slika 14).



Slika 14. Box-plot dijagram dobnih razlika s obzirom na podjelu ispitanika (žene) prema kategorijama BMI-a

5.1.10. Postojanju pretilosti abdominalnog tipa (mjera w/h)

Pošto je u podskupini ispitanika ženskog spola bilo samo dvije ispitanice s vrijednostima w/h<0,8, nije bilo moguće pristupiti statističkoj obradi podataka za tu podskupinu ispitanika.

Tablica 18. Serumske koncentracije prolaktina u ispitanika muškog spola s obzirom na to imaju li ili nemaju pretilost abdominalnog tipa mjerenu omjerom struk-bokovi

Podskupina w/h*	N	PRL (mUI/L) S±SD	PRL (mIU/L) Medijan	Q25	Q75	Min	Maks
<1	12	135,29±85,62	127,22	72,27	178,81	23,02	277,83
≥1	23	160,94±189,11	111,35	67,04	148,16	14,57	838,18
Svi	35	152,14±160, 20				14,57	838,18

*w/h – omjer struk-bokovi

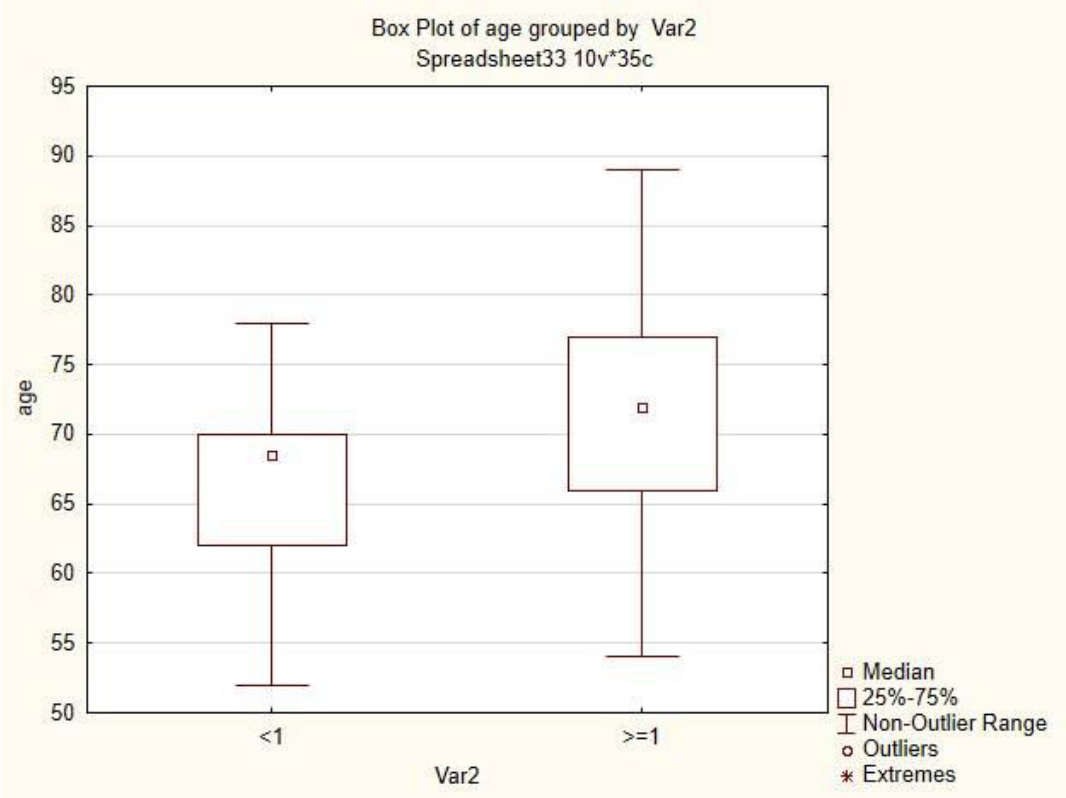
Ispitivanjem razlika u serumskoj koncentraciji prolaktina s obzirom na postojanje abdominalne pretilosti, za ispitanike muškog spola (N=35), nije nađena značajna razlika (Mann-Whitney, p=0,62) (Tablica 18).

Dodatno ispitivanje na razlike u dobi (>65, ≤65) nije pokazalo značajnu razliku, iako postoji tendencija k starijoj dobi muškaraca s pretilosti abdominalnog tipa (w/h≥1) (Mann-Whitney, p=0,06). (Tablica 19, Slika 15).

Tablica 19. Dobne razlike u muških ispitanika podijeljenih s obzirom na to imaju li ili nemaju pretilost abdominalnog tipa mjerenu omjerom struk-bokovi

Podskupina w/h*	N	Dob (god) S±SD	Dob (god) Medijan	Q25	Q75	Min	Maks
<1	12	66,16±6,83	68,50	62,00	70,00	52,00	78,00
≥1	23	71,86±7,50	72,00	66,00	77,00	54,00	88,00
Svi	35	69,91±7,68				52,00	88,00

*w/h – omjer struk-bokovi

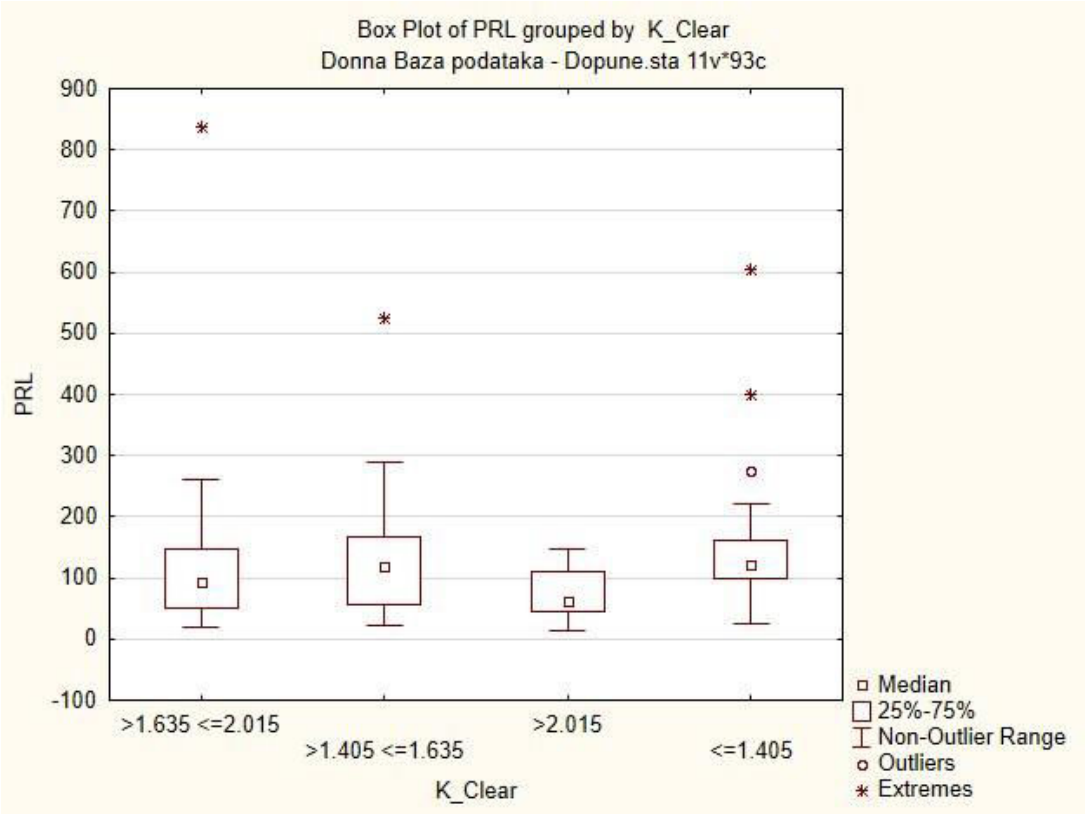


Slika 15. Box-plot dijagram dobnih razlika u muških ispitanika podijeljenih s obzirom na to imaju li ili nemaju pretilost abdominalnog tipa

5.1.11. Postojanju smanjene bubrežne funkcije (mjera KEK)

Ispitivanjem razlika u serumskoj koncentraciji prolaktina s obzirom na stupanj smanjenja bubrežne funkcije (izražene kao kvartile KEK-a) nađena je statistički značajna razlika s tim da su osobe s lošijom funkcijom bubrega imale više vrijednosti prolaktina (Kruskal-Wallis ANOVA, p=0,003) (Slika 16).

Dodatno ispitivanje na razlike u dobi (>65, ≤65) je pokazalo značajnu razliku s tim da je podskupina ispitanika s najlošijom funkcijom bubrega ujedno i najstarija (Kruskal-Wallis ANOVA, p=0,0003) (Tablica 20).



Slika 16. Box-plot razlika u serumskoj koncentraciji prolaktina s obzirom na stupnjeve smanjenja bubrežne funkcije (kvartile KEK-a)

Tablica 20. Dobne razlike ispitanika podijeljenih prema stupnju smanjenja bubrežne funkcije izražene kao kvartile KEK-a

Podskupine KEK* kvartile	N	Dob (god) S±SD	Dob (god) Medijan	Q25	Q75	Min	Maks
>2,015	23	63,08±6,53	65,00	60,00	67,00	49,00	74,00
≤2,015>1,635	23	67,47±6,51	68,00	64,00	72,00	52,00	81,00
≤1,635>1,405	23	67,17±7,89	69,00	63,00	72,00	51,00	88,00
≤1,405	23	72,86±8,19	75,00	67,00	78,00	54,00	88,00
Svi	92**	67,65±8,00				49,00	88,00

*KEK - Klirens Endogenog Kreatinina

** jedan ispitanik nije imao podatak za KEK

II. Multivarijatni Regresijski Model

Tablica 21. Multivarijatna regresijska analiza

Variable	Correlations (PRL_sta)
	PRL
KOL	-,0256
	p=,811
TG	-,0824
	p=,440
HDL	-,0691
	p=,517
BMI	-,0785
	p=,462
w/h	,0171
	p=,873
INS	,0454
	p=,671
LE	,0285
	p=,790
CRP	,2505

Variable	Correlations (PRL_sta)
	PRL
	p=,017
KEK	-,3315
	p=,001
HOMCIS	,1709
	p=,107
TSH	,0092
	p=,931

Effect	Univariate Tests of Significance for PRL (PRL_sta) Sigma-restricted parameterization Effective hypothesis decomposition; Std. Error of Estimate: 88,68364				
	SS	Degr. of Freedom	MS	F	p
Intercept	179620,6	1	179620,6	22,83858	0,000007
CRP	37033,6	1	37033,6	4,70879	0,032703
KEK	75306,4	1	75306,4	9,57514	0,002644
Error	692101,3	88	7864,8		

Od 11 ispitivanih parametara u modelu, parametri CRP (znak kronične upale) i KEK (znak smanjene bubrežne funkcije) su pokazali statistički značajnu povezanost sa serumskom koncentracijom prolaktina (F=22,83, p= 0,00) (Tablica 21).

6. RASPRAVA

PRL je hormon hipofize nužan za regulaciju više od 300 različitih fizioloških procesa, koji još uvijek nisu u potpunosti definirani (14). Njegova raznolika funkcionalnost lako može dovesti do raznih patoloških stanja. Nekada je taj hormon bio poznat samo zbog svoje uloge tijekom laktacije, dok danas ima sve više spoznaja o tome da se promjene koje sa starenjem nastaju u hipofizi mogu negativno odražavati na imunosne, upalne i metaboličke parametre starijih osoba i samim tim na koncetraciju prolaktina u krvi.

Lučenje PRL-a tijekom života različito je kod muškaraca i kod žena, što utječe na interpretaciju nalaza PRL-a, a i dob je jedan od ključnih čimbenika. Koncetracije PRL-a kod žena znatno variraju s obzirom na postojanje četiri hormonske faze (reproduktivna, perimenopauza, menopauza i postmenopauza). U studiji u kojoj su se odvojeno analizirale žene u postmenopauzi, nađeno je da se sekrecija PRL-a smanjila za 40% s obzirom na žene u folikularnoj fazi, što se objasnilo manjkom estrogena u menopauzi. Drugačija je situacija s muškarcima. U jednom istraživanju, zdravi muškarci nisu pokazali smanjenu sekreciju PRL-a nakon navršene pedesete godine, već naprotiv, blago povišenje od 18%, što je upućivalo na zaključak da dob općenito ne mora biti uzrok smanjenja sekrecije PRL-a pa tako ni kod žena (4). U ovom istraživanju nisu nađene povišene serumske koncentracije PRL-a kod žena starije dobi, ali su uočene veće vrijednosti za muškarce, što je u skladu s već provedenim studijama gdje je pokazano da muškarci stariji od 65 god. mogu imati i ekstremno visoke koncentracije PRL-a(Slika 1, Tablica 1).

Uzimajući u obzir činjenicu da je povišeni kolesterol važan čimbenik rizika za KV bolesti te da se njegova koncentracija u krvi povećava u starijoj dobi, u naših ispitanika smo analizirali utjecaj povišenog kolesterola (≥6,5) na serumsku koncentraciju PRL-a, ali smo pokazali da nema utjecaja, kao i da vrijednosti kolesterola ne ovise značajno o dobi (Tablica 2,3 Slika 2,3).

Istraživanja su pokazala da PRL može igrati nekoliko biološki važnih uloga koje sudjeluju u aterosklerotičnim procesima. Na primjer, serumska koncentracija PRL-a povisuje se tijekom primarne hipertenzije i tijekom akutne faze koronarnog sindroma, ishemičnih udara i preeklampsije (16). Kod žena u postmenopauzi je utvrđeno da koncentracije serumskog PRL-a imaju pozitivnu korelaciju s visinom sistemskog krvnog tlaka, zadebljanjem aorte i prisutnosti hipertenzije (17). U našoj skupini ispitanika, prisutnost hipertenzije nema utjecaja na varijabilnost serumske koncentracije PRL-a (Tablica 4, Slika 4). (No, nije isključeno da je na to moglo utjecati i uzimanje lijekova protiv povišenog krvnog tlaka u ispitanika s dg hipertenzije). Takav utvrđeni odnos hipertenzije i PRL-a je neovisan o utjecaju dobi (Tablica 5, Slika 5).

Poslije pedesetih godina života, vrijednosti se glukoze u krvi postepeno povećavaju kod svih osoba i incidencija dijabetesa tipa 2,u općoj populaciji naglo raste nakon te dobi. Najvažnija demografska promjena koja je posljednjih godina uzrokom tako visokog skoka učestalosti dijabetesa u društvuje starenje stanovništva i porast broja pretilih osoba, jer je i pretilost važan čimbenik rizik za nastanak ove bolesti. Naime, starenjem se mijenja tjelesni sastav, smanjuje mišićna masa, a povećava masno tkivo. Uvidjelo se da i povećana serumska koncetracija PRL-a može doprinijeti razvoju dijabetesa. U jednoj studiji o dijabetičarima,dokazano je da,naprotiv, snižena serumska koncentracija PRL-a doprinosi razvoju i napretku dijabetičke renopatije koja je ujedno i jedna od glavnih komplikacija dijabetesa tipa 2 i vodeći uzrok sljepoće kod starijih ljudi. Istraživanja provedena na ljudima i miševima utvrdila su da PRL posjeduje nadražajni učinak i na druge strukturno slične hormone (placentni laktogen i hormon rasta) te na inzulinsku sekreciju i proliferaciju β-stanica (18,19). Sposobnost PRL-a da stimulira inzulin i potiskuje adiponektin kao i njegovo djelovanje na otpuštanje interleukina-6, govori o potencijalnoj ulozi PRL-a u manifestaciji inzulinske rezistencije (20,21,22). Dok neke studije podržavaju mišljenje da PRL potiče rast i preživljavanje gušteračinih β-stanica i inzulinsku sekreciju, druge pak studije nisu uspjele dokazati nikakvu povezanost između PRL-a i metaboličkih smetnji (21,23,24). Provedena studija o povezanosti metaboličkog sindroma, dijabetesa tipa 2 i PRL-a pokazala je da postoji povezanost nižih koncentracija PRL-a i povećanog rizika od Dijabetesa tipa 2 (25, 26, 27). U našoj ispitivanoj skupini (Tablica 6, Slika 6), prisutnost Dijabetesa ili poremećaja tolerancije glukoze (predijabetes) nema utjecaja na varijabilnost serumske koncentracije PRL-a. Nešto niže uočene srednje vrijednosti PRL-a u podskupini ispitanika s poremećenom tolerancijom

glukoze (IGT) se ne može pripisati razlikama u dobi, jer nam rezultati na Tablici 7 i Slici 7 govore da nema značajne razlike u dobi među trima ispitivanim podskupinama ispitanika.

Naše ispitanike čini starija populacija sklonija degenerativnim promjenama zglobova, što nas navodi na zaključak da češće uzimaju nesteroidne protuupalne lijekove (NSAIL) i analgetike kao što su paracetamol, jer imaju analgetičko, a u većim dozama i protuupalno djelovanje (29). Sada je već dobro prihvaćeno da je ateroskleroza upalna bolest. Isto tako je poznato da duže korištenje tih lijekova može imati negativnog utjecaja na bubrežnu funkciju. Zbog toga smo u naše istraživanje o povezanosti KV čimbenika i PRL-a uvrstili i uzimanje tih lijekova. Ima i studija koje kažu da su žene u premenopauzi koje su redovito koristile NSAIL imale niže koncentracije PRL-a te više koncentracije DHEA u usporedbi s onima koje nisu koristile te lijekove (30). Također je pokazano i da dužina i učestalost korištenja paracetamola utječe obrnuto proporcionalno na koncentraciju PRL-a i slobodnog testosterona (31). Ispitivanjem povezanosti uzimanja ili ne-uzimanja NSAIL-a i serumske koncentracije PRL-a u našem istraživanju, nije nađena značajna razlika (Tablica 8, Slika 8). Da takav rezultat nije bio pod utjecajem eventualnih razlika u dobi ispitanika, govori dodatno provedeno istraživanja kojim nije nađena razlika u dobi ispitanika (Tablica 9, Slika 9).

Za razliku od protuupalnih lijekova koji se mogu uzimati po potrebi, statini su lijekovi koji su nužni za snižavanje povišene koncentracije kolesterola u krvi i moraju se uzimati redovito, često do kraja života. U praksi, dijetetske mjere imaju slab učinak i mnogi liječnici hiperkolesterolemiju liječe izravno statinima (29). Statini imaju važnu ulogu u primarnoj i sekundarnoj prevenciji ishemijske bolesti srca i srčanog infarkta. Istraživanja pokazuju da statini imaju i dodatne protuupalne učinke, a djeluju i protiv razvoja drugih bolesti starenja, kao što su demencije i rak. Provedena su istraživanja na ženama sa ishemičnim koronarnim sindromom s obzirom na terapiju statinima i to su posebno razmatrane žene u premenopauzi, perimenopauzi i postmenopauzi. Nađeno je da uzimanje statina nije povezano s nižim koncentracijama PRL-a u postmenopauzalnih žena, a što je u skladu i s našim dobivenim rezultatima (32). Naime, u našem istraživanju smo utvrdili da uzimanje statina nema utjecaja na serumsku koncentraciju PRL-a(Tablica 10, Slika 10). Da nešto niže srednje vrijednosti PRL-a u podskupini ispitanika koji uzimaju statine nisu posljedica toga što je i njihova dob nešto manja, govore rezultati prikazani u Tablici 11, Slika 11, koji pokazuju da nema značajne razlike u dobi među podskupinama ispitanika.

Kod starijih pacijenata kognitivna funkcija opada, posebno ako postoji prisutnost kroničnih bolesti ili KV čimbenika rizika ili mikroozljede mozga. Početna faza kognitivnog slabljenja može se u rutinskom ambulantnom radu mjeriti jednostavnim psihološkim testom MMSE. U našem istraživanju je ispitivanje MMSE testom pokazalo da (Tablica 12, Slika 12) smanjena kognitivna funkcija nema utjecaja na serumsku koncentraciju PRL-a. Međutim, takav rezultat treba ipak uzeti s rezervom, zbog veće varijabilnosti serumske koncentracije PRL-a u podskupini ispitanika sa smanjenom kognitivnom funkcijom (MMSE<25), a što bi moglo značiti da bi za pravilno zaključivanje bio potreban veći uzorak ispitanika, tim više što je nađena povezanost između smanjene kognitivne funkcije i starije dobi (>70 god.) (rezultati prikazani Tablicom 13 i Slikom 13).

Iako PRL nije ključan za imunološki odgovor, taj hormon ipak ima direktnog utjecaja na regulaciju imunološke i upalne reakcije, a ima i značajnu ulogu ustresu, koji je već odavno poznati čimbenik s utjecajem na imunološku i upalnu reakciju. PRL balansira homeostazu u kontekstu stresa, traume te upale (32, 33). Tako je nađeno da u bolesnika s reumatoidnim artritisom (najčešćoj upalnoj bolesti zglobova kojoj su skloni posebno stariji ljudi)povišeni PRL ima protuupalno djelovanje na ozljedu zglobova(35). U jednoj je studiji pokazano da hiperprolaktinemija potiče preživljenje artritične hrskavice tako što blokira ekspresiju proinflamatornih citokina i njihovih proapoptotičnih učinaka na hondrocite, pri čemu PRL odgađa početak ozbiljnog upalnog artritisa. Na taj način povišena koncentracija serumskog PRL-a značajno umanjuje smrt hrskavice i upalu zglobova u upalnom artritisu (36). S druge strane, studije provedene na zdravim muškarcima i ženama u namjeri da se PRL iskoristi kao prediktivni čimbenik za nastanak koronarne bolestisrca, također prihvaćene kao upalne bolesti, nisu pokazale povezanost povišenog PRL-a s razvojem koronarne bolesti srca. U našem istraživanju je korišten CRP, kao općeprihvaćeni biomarker upalnih procesa i čimbenik KV rizika te smo pokazali da varijacije u blagom stupnju upale nemaju utjecaja na serumsku koncentraciju PRL-a. Te odnose bi trebalo još dodatno provjeriti, zbog mogućeg utjecaja dobi na razliku u stupnju kronične upale, kao što to pokazuju rezultati prikazani u Tablicama 14 i 15. U tom smislu, u literaturi se već dugo vodi rasprava o tome je li zapažena učestalija pojava upale subkliničkog stupnja u osoba starije dobi posljedica biološkog procesa starenja, ili s dobi povezanog prisutnosti kroničnih bolesti.

U Tablicama 16 i 17, gdje su navedene razlike u BMI-u (stupnju uhranjenosti) zasebno za žene i za muškarce, pokazali smo da BMI nema utjecaja na serumsku koncentraciju PRL-a. Međutim, takav zaključak treba uzeti s oprezom, zbog malog broja ispitanika u podskupinama

s malom tjelesnom masom (BMI<25). Kako navješćuju naši rezultati (Slika 14), mogla bi postojati sklonost žena starije dobi za gubitak tjelesne mase, tj. za razvoj tzv. sindroma „staračke nemoći“. To bi moglo biti povezano s porastom serumske koncentracije PRL-a. Na tu mogućnost ukazuje rezultat o nešto višoj srednjoj vrijednost PRL-a u žena s malom tjelesnom masom (BMI<25) (Tablica 16). U nekim istraživanjima, visceralna (abdominalna) debljina bolje predviđa obolijevanje i umiranje od kardiovaskularnih bolesti i nastanak dijabetesa tipa 2, u usporedbi s općom debljinom mjerenom indeksom tjelesne mase. Abdominalna pretilost je i osnovna komponenta tzv. Metaboličkog sindroma (sindroma inzulinske rezistencije), odavno prepoznatog da višestruko povećava rizik nastanka dijabetesa tipa 2 i kardiovaskularnih bolesti. Čini se da postoji uzročno-posljedična veza između nakupljanja visceralnoga masnog tkiva i nastanka kardiovaskularnih bolesti i dijabetesa tipa 2. Masno tkivo nakupljeno u trbušnoj šupljini djeluje poput velike endokrine žlijezde te luči citokine odnosno adipokine koji pridonose nastanku inzulinske rezistencije i proupalnog stanja. Od antropometrijskih metoda, opseg struka najbolje korelira s količinom visceralnoga masnog tkiva (37). U našem istraživanju, visceralna pretilost je izražena omjerom struk-bokovi. Ispitivanje povezanosti visceralne pretilosti s varijabilnošću serumske koncentracije PRL-a je napravljena samo za muškarce jer za žene nije bila moguća statistička obrada zbog malog uzorka. Iz rezultata prikazanih u Tablicama 18 i 19 te Slici 15, vidljivo je da postojanje pretilosti abdominalnog tipa u starijih muškaraca nema utjecaja na serumsku koncentraciju PRL-a, ali je moguća povezanost između nastanka pretilosti abdominalnog tipa i starije dobi (Slika 15)jer su ispitanici sa znakovima abdominalne pretilosti bili nešto stariji od onih koji nemaju taj poremećaj (granična statistička značajnost, p=0,06).

Hiperprolaktinemija je česta kod pacijenata sa zatajenjem bubrega. Studija provedena na 59 pacijenata koji boluju od bubrežnog zatajenja je pokazala da njih 16 ima hiperprolaktinemiju. Od tih 16 pacijenata, njih 9 nije uzimalo terapiju za koju se zna da povisuje razinu PRL-a te su oni imali niže vrijednosti PRL-a, dok je ostalih 7 koji su uzimali takvu terapiju imalo vrlo visoke vrijednosti PRL-a. Ta je studija pokazala da u bolesnika s terminalnim bubrežnim zatajenjem hiperprolaktinemija može biti i posljedica uzimanja brojnih lijekova. Rezultati našeg ispitivanja povezanosti smanjene bubrežne funkcije i varijacija u serumskoj koncentraciji PRL-a prikazani su u Tablici 20 i Slici 16.Pokazali smo da osobe sa slabijom funkcijom bubrega imaju više vrijednosti serumskog PRL-a,ali i da postoji povezanost između slabljenja bubrežne funkcije i starije dobi, tako da je ta dva čimbenika teško

razdvojiti. Odnosno, zapažene oscilacije u serumskoj koncentraciji PRL-a, u osoba starije dobi, mogle bi dijelom biti posljedica i slabljenja bubrežne funkcije u toj dobi.

Moglo bi se zaključno reći iz rezultata ispitivanja razlika za pojedine čimbenike KV rizika i vrijednosti PRL-a, da postoji utjecaj starije dobi na serumsku koncentraciju PRL-a, ali samo u muškaraca. Radi li se pri tome stvarno o spolnoj razlici ili ne, teško je reći zbog toga što muškarci i žene starije dobi (>70) na različit način mijenjaju svoje antropometrijske značajke, a što može imati utjecaja na serumsku koncentraciju PRL-a. Dok su muškarci skloniji razvoju pretilosti abdominalnog tipa, dotle su žene sklonije smanjenju tjelesne mase, tj. razvoju tzv. sindroma „staračke nemoći". Postoji povezanost i drugih čimbenika koji bi mogli imati utjecaja na serumsku koncentraciju PRL-a sa starijom dobi, kao što su postojanje kronične subkliničke upale, smanjene kognitivne funkcije i smanjene bubrežne funkcije pa je te čimbenike teško međusobno odvojiti.

6.1.Rasprava uz Regresijski model

Od više ispitivanih čimbenika KV rizika u modelu, samo su parametri CRP (pokazatelj blage kronične upale) i KEK (pokazatelj smanjene bubrežne funkcije) pokazali značajnu i neovisnu povezanost s varijabilnosti u serumskoj koncentraciji PRL-a (Tablica 21).

Već je od ranije poznato da serumska koncentracija PRL-a može biti povećana u stanju smanjene bubrežne funkcije, međutim ne zna se je li to rezultat smanjenog klirensa PRL-a (PRL se odstranjuje bubrezima) ili utjecaja drugih poremećaja i čimbenika koji proizlaze iz smanjene funkcije bubrega, ili i jednoga i drugoga. Tako je poznato da je smanjena bubrežna funkcija povezana s povećanim stupnjem upale te s kognitivnom disfunkcijom, a dovodi i do povećanog gubitka mišićne mase i do promjena antropometrijskih mjera i to u obliku sindroma „staračke nemoći", ili sindroma inzulinske rezistencije, poznatog po abdominalnom tipu pretilosti. To su upravo sve čimbenici koji su se i u ovom istraživanju pokazali da bi mogli imati utjecaja na serumsku koncentraciju PRL-a.

Kronična upala blagog stupnja, kao drugi važan čimbenik dobiven u regresijskom modelu, mogla bi biti posljedica smanjene bubrežne funkcije (povezanost poznata iz literature), ili starije dobi (poznato iz literature, a i naši su rezultati ispitivanja razlika to pokazali), ali i neovisno o tome mogla bi imati utjecaja na varijabilnost serumske koncentracije PRL-a. Na mogući neovisan utjecaj upale na vrijednosti PRL-a, govore i ovi rezultati regresijskog

modela. U tom smislu, danas je već dobro poznato da je etiologija kronične upale multifaktorijalna. Postoje dokazi da je blaga kronična upala posljedica prisutnosti više kroničnih bolesti (multimorbiditeta), da je povezana s postojanjem sindroma inzulinske rezistencije i abdominalne pretilosti, ali isto tako i s malom tjelesnom masom u sindromu „staračke nemoći“.

6.2. Zaključak Rasprave

Može se zaključno reći da bi na serumsku koncentraciju PRL-a, u osoba dobi 50 i više godina, mogli imati utjecaja sljedeći čimbenici: smanjena bubrežna funkcija, starija dob (65+), kronična upala, smanjena kognitivna funkcija te promjene antropometrijskih mjera, u muškaraca više u obliku abdominalne pretilost, a u žena u obliku smanjene tjelesne mase, ili „sindroma staračke nemoći“. Svi ti čimbenici mogli bi biti i više ili manje povezani, odnosno teško ih je kod pojedine osobe međusobno odvojiti. Što se tiče interpretacije nalaza PRL-a u laboratoriju, olakotna je okolnost da je, prema našim rezultatima, većina tih čimbenika operativna u dobi tek iznad 70 godina, kada su i zahtjevi za izradom toga nalaza rjeđi nego u mlađoj dobi. No, ovo istraživanje može dati smjernice za nova veća istraživanja na tom području. U svakom slučaju, za osobe starije dobi (65+), trebalo bi razmišljati o uvođenju zasebnih referentnih vrijednosti serumskih koncentracija PRL-a, pri čemu bi se posebna pozornost obratila na prisutnost blagog stupnja upale i/ili smanjene bubrežne funkcije.

7.ZAKLJUČAK

Temeljem dobivenih podataka može se zaključiti sljedeće:

- Postoji utjecaj starije dobi na serumsku koncentraciju PRL-a, ali samo u muškaraca. Radi li se pri tome stvarno o spolnoj razlici ili ne, teško je reći zbog toga što muškarci i žene starije dobi (>70) na različit način mijenjaju svoje antropometrijske značajke, a što može imati utjecaja na serumsku koncentraciju PRL-a: dok su muškarci skloniji razvoju pretilosti abdominalnog tipa, dotle su žene sklonije smanjenju tjelesne mase, tj. razvoju tzv. sindroma „staračke nemoći".
- Razlike u vrijednosti kolesterola ne utječu na varijabilnost serumske koncentracije PRL-a te je takav odnos kolesterola i PRL-a neovisan o mogućim dobnim razlikama ispitanika.
- Prisutnost hipertenzije ne utječe na varijabilnost serumske koncentracije PRL-a te je takav odnos hipertenzije i PRL-a neovisan o mogućim dobnim razlikama ispitanika.
- Prisutnost dijabetesa ili poremećaja tolerancije glukoze (predijabetesa) ne utječe na varijabilnost serumske koncentracije PRL-a. Postoji potencijalna mogućnost o povezanosti poremećene tolerancije glukoze, a nešto nižim srednjim vrijednostima PRL-a, ali to bi mogao biti odraz i mlađe dobi u kojoj nastaje taj poremećaj, a koji prethodi razvoju dijabetesa u starijoj životnoj dobi.
- Dugotrajno uzimanje NSAIL-a nema utjecaja na serumsku koncentraciju PRL-a i to neovisno o dobi.
- Uzimanje statina nema utjecaja na serumsku koncentraciju PRL-a i to neovisno o dobi.
- Smanjenje kognitivne funkcije nema utjecaja na serumsku koncentraciju PRL-a. Zbog veće varijabilnosti serumske koncentracije PRL-a u podskupini ispitanika sa smanjenom kognitivnom funkcijom (MMSE<25) te rezultate treba uzeti sa rezervom. Tim više što postoji uska povezanost između smanjene kognitivne funkcije i starije dobi (>70 godina). Za pravilno zaključivanje je potreban veći uzorak.
- Prisutnost blagih promjena u stupnju upale nemaju utjecaja na serumsku koncentraciju PRL-a. Zbog povezanosti blage kronične upale sa starijom dobi, taj zaključak nije siguran.
- Stupanj uhranjenosti (razlike u BMI-u) nema utjecaja na serumsku koncentraciju PRL-a. Zbog malog broja ispitanika u podskupinama s BMI <25, taj zaključak nije siguran.

Mogla bi postojati sklonost žena starije dobi za gubitkom tjelesne mase, a što bi moglo biti povezano s porastom serumske koncentracije PRL-a.

- Prisutnost pretilosti abdominalnog tipa u starijih muškaraca nema utjecaja na serumsku koncentraciju PRL-a. No, taj zaključak nije siguran zbog moguće povezanosti između nastanka pretilosti abdominalnog tipa i starije dobi, a koja je povezana s većim oscilacijama u serumskoj koncentraciji PRL-a.
- Kod osoba sa slabijom funkcijom bubrega postoje više vrijednosti serumskog PRL-a. Uočena je i povezanost između slabljenja bubrežne funkcije i starije dobi, stoga je moguće da su zapažene oscilacije serumske koncentracije PRL-a u osoba starije dobi jednim dijelom posljedica i slabljenja bubrežne funkcije u toj dobi.
- Neki čimbenici koji bi mogli imati utjecaja na serumsku koncentraciju PRL-a su postojanje kronične upale niskog stupnja, smanjena kognitivna i bubrežna funkcija te promjene antropometrijskih mjera, u muškaraca više u obliku abdominalne pretilost, a u žena u obliku smanjene tjelesne mase, ili „sindroma staračke nemoći“. Svi ti čimbenici mogli bi biti i više ili manje povezani, jer su povezani i sa starijom dobi.
- Moguće je da čimbenici, blagi stupanj kronične upale (mjera CRP) i smanjena bubrežna funkcija (mjera KEK), imaju utjecaja na serumsku koncentraciju PRL-a i neovisno o starijoj dobi.
- Za osobe starije dobi (65+), trebalo bi razmišljati o uvođenju zasebnih referentnih vrijednosti serumskih koncentracija PRL-a, pri čemu bi se posebna pozornost obratila na prisutnost blagog stupnja upale i/ili smanjene bubrežne funkcije.

8. SAŽETAK

CILJ

Utvrditi utječu li starija dob i prisutnost KV čimbenika rizika na varijabilnost serumske koncentracije prolaktina.

NACRT STUDIJE

Retrospektivna i presječna case-control studija.

ISPITANICI I METODE:

Uključeno je 93 pacijenta (35 muškaraca i 58 žena)u dobi od 50 do 88 godina (medijan 67) s prisutnim KV čimbenicima rizika, uzeti iz jedne ordinacije opće medicine. Za potrebe istraživanja, dijelom su korišteni podatci iz njihovih e-kartona, a neke biokemijske pretrage, uključujući i pretragu na prolaktin, dodatno su napravljene. Rađena je analiza razlika među skupinama te ispitivanje povezanosti s mulivarijatnim regresijkim modelom.

REZULTATI

Od 11 ispitivanih parametara, parametar CRP(p=0,17) i KEK(p= 0,001) pokazali su značajnu povezanost sa serumskom koncentracijom prolaktina.

ZAKLJUČAK

Čimbenici KV rizika koji bi u osoba starih od 50 i više godina mogli imati utjecaja na koncentracije prolaktina su upala niskog stupnja, smanjena kognitivna i bubrežna funkcija te promjene antropometrijskih mjera, u muškaraca više u obliku abdominalne pretilost, a u žena u obliku smanjene tjelesne mase. Svi ti čimbenici mogli bi biti i više ili manje povezani jer su povezani i sa starijom dobi. Moguće je da upala niskog stupnja i smanjena bubrežna funkcija imaju utjecaja na serumsku koncentraciju PRL-a i neovisno o starijoj dobi.

KLJUČNE RIJEČI

kardiovaskularni čimbenici rizika, prolaktin, starija dob

9. SUMMARY

OBJECTIVES

The aim of this study was to determine whether seniority and the presence of CV risk factors affect the variability of prolactin serum concentration.

STUDY DESIGN

Retrospective and cross-sectional case-control study

PARTICIPANTS AND METHODS

This research included 93 patients (35 male and 58 female) between 50 and 88 years of age (median 67), all with present CV risk factors. The samples were taken from the general practitioner's dispensary. For the purposes of this research, some of the data were taken from the online database, and other tests were done additionally, such as biochemical examination, as well as the prolactin test. Variance analysis was done in different groups, as well as the correlation via multivariate analysis (MANOVA)

RESULTS

There were eleven parameters tested in this research. Significant results for prolactin serum concentration were found in CRP ($p = 0.17$) and KEK ($p = 0.001$)

CONCLUSION

CV risk factors in people older than 50 years of age that could affect the prolactin concentration are: minor inflammations, low cognitive and kidney function, anthropometric changes such as abdominal obesity in men and weight loss in female patients. All of the factors could be interconnected because they are connected with seniority. It is possible that minor inflammations and low kidney function affect PRL serum concentration independently of seniority.

KEY WORDS

cardiovascular risk factors, prolactin, seniority

10. Literatura

1. Čvorišćec D, Čepelak I. Štrausova medicinska biokemija. Medicinska naklada. Zagreb 2009; Str. 350.-351.
2. Vrhovac B i sur. Interna medicina. Medicinska biblioteka. Zagreb 2003; Str.1205.-1224.
3. Ben-Jonathan N, LaPensee CR, LaPensee EW. What can we learn from rodents about prolactin in humans?.EndocrineReviews 2008;29(1):1-41
4. Roeifsema F, Pijl H, Keenan DM, Veldhuis JD. Prolactin secretion in healthy adultsis deteminated by gender, age and body mass indeks. PLoS One. 2012; 7(2).
5. Sala LS, Guidotti JE, Goffin V. Minireview:Prolactin regulation of adult stem cells. Mol Endocrinol. 2015; 29(5):67-681
6. Balbach L, Wallaschofski H, Volzke H, Nauck M, Dorr M, HaringR.Serum prolactin concentrations as riskfactor of metablic syndorme or type 2 diabetes?. BMC EndocrineDusorders. 2013;13:12
7. Haring R, Friedrich N, Volzke H, Vasan RS, Felix SB, Dorr M i sur. Positive association of serum prolactin concentrations with all-cause and cardiovascular mortality. Eurheartj 2012;233
8. Carrero JJ, Kyriazis J, Sonmez A, Tzanakis I, QureshiAR,Stenvinkel P i sur. Prolactin levels, endotheliala dysfunction, and the risk of cardiovascularevents and mortality in patients with CKD. Clin J Am SocNephrol. 2012;7:207-2015
9. Sawin CT, Carlson HE, Geller A, Castelli WP, Bacharach P. Serum prolactin and aging: basal values and changes with estrogen use and hypothyroidism. J Gerontol. 1989; 44(4):M131-5
10. Majnarić Trtica LJ,Vitale B, Martinis M, Isit time for new approach in cardiovascular risk assessment?.periodicumbiologorum. 2008;110(1)45-50.
11. Diekman MJ, van der Put NM, Blom HJ, Tijssen JG, Wiersinga WM. Determinants of changes in plasma homocysteine in hyperthyroidism and hypothyroidism. ClinEndocrinol (Oxf) 2001; 54(2):197-204.
12. Cachofeiro V, Goicochea M, de Vinuesa SG, Oubina P, Lahera V, Luno J. Oxidative stress and inflammation, a link between chronic kidney disease and cardiovascular disease. Kidney Int Suppl 2008; 111 (S4-9).
13. Ghaed SG, Gallo LC. Subjective social status, objective socioeconomic status and cardiovascular risk in women. Health Psychol 2007;(2686):668-674.

14. Sonino N, Navarrini C, Ruini C, Fallo F, Boscaro M, Fava G. Life events in the pathogenesis of hyperprolactinemia. European Journal ofEndocrinology. 2004; 151: 61-65.
15. Meigs JB, D'agostino RB, Wilson PWF, Cupples LA, Nathan DM, Singer DE , Risk variable clustering in the insulin resistance syndrome. Diabetes. 1997; 46: 1594–1600
16. Biondi B, Klein I. Hypothyroidism as a risk factor for cardiovascular disease. Endocrine 2004; 24(1):1-13.
17. Holley JL. The hypothalamic-pituitary axis in men and women with chronic kidney disease. Adv Chronic Kidney Dis 2004;4:337-341.
18. Ershler WB, Keller ET. Age-associated increased interleukin-6 gene expression, late-life diseases and frailty. Annrev Med 2000;51:245-270.
19. Kullo IJ, gau GT, Tajik AJ . Novel risk factors for atherosclerosis. MayoClinicProc . 2000;75: 369–380
20. Lerner DJ, kannel WB , Patterns of coronary heart disease morbidity and mortality in the sexes : A 26-year follow-upoftheFraminghampopulation. Am Heart J February. 1986 ;383–390
21. The Task force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the study of Diabetes (EASD): Guidelines on diabetes, pre-diabetes and cardiovascular diseases: full text. Eur Heart J 2007. Doi:10.1093/eurheartj/ehl261.
22. Stojanović N, Čvorišćec D, Rogić D, Primjena jednadžbi za procjenu klirensa kreatinina odnosno brzine glomerularne filtracije, BIOCHEMIA MEDICA . 2005. br. 12
23. Kurlowicz L, Wallace M, "Mini-Mental State." A Practical Method For Grading The Cognitive State Of Patients For The Clinician,Journal of Psychiatric Research, 1975: 12(3): 189.-198.
24. Freeman ME, Kanyicska B, Lerant A, Nagy G,Prolactin: Structure, Function, and Regulation of Secretion, 2000. Physiol Rev 80:1523-1631
25. Horseman D, Springer US, 2001; str: 256.-258.
26. Stumpe KO, Kolloch R, Higuchi M, Kruck F, Vetter H: Hyperprolactinaemia and antihypertensive effect of bromocriptine in essential hypertension. Identification of abdormal central dopamine control. 1977, Lancet 2: 211-214

27. Zhang L, Curhan GC, Forman JP, Plasma prolactin level and risk on incident hypertension in postmenopausal women. J Hypertens 2010;28:1400-1405
28. Yao Q, Pecoits-Filho R, Lindholm B, Stenvinkel P: Traditional and non-traditional risk factors as contributors to atherosclerotic cardiovascular disease in end-stage renal disease. Scandinavian journal of urology and nephrology2004, 38(5):405-416.
29. T. C Brelje, D. W Scharp, P. E Lacy, L Ogren, F Talamantes, M Robertson, et al 1993 Effect of homologous placental lactogens, prolactins, and growth hormones on islet B-cell division and insulin secretion in rat, mouse, and human islets: implication for placental lactogen regulation of islet function during pregnancy. Endocrinology 132879887
30. L. E Stout, A. M Svensson, R. L Sorenson, 1997Prolactin regulation of islet-derived INS-1 cells: characteristics and immunocytochemical analysis of STAT5 translocation.Endocrinology13815921603
31. J Triebel, M Huefner, G Ramadori, 2009Investigation of prolactin-related vasoinhibin in sera from patients with diabetic retinopathyEur J Endocrinol. 161345353
32. 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(9)**:**4162-4175
33. Brandebourg T, Hugo E, Ben-Jonathan N: Adipocyte prolactin: regulation of release and putative functions.*Diabetes Obes Metab* 2007, 9(4)**:**464-476
34. Freemark M, Avril I, Fleenor D, Driscoll P, Petro A, Opara E, Kendall W, Oden J, Bridges S, Binart N: Targeted deletion of the PRL receptor: effects on islet development, insulin production, and glucose tolerance. *Endocrinology* 2002,143 (4)**:**1378-1385
35. Ernst B, Thurnheer M, Schultes B: Basal serum prolactin levels in obesity–unrelated to parameters of the metabolic syndrome and unchanged after massive weight loss**.***Obes Surg* 2009, 19(8)**:**1159-1162.
36. Corona G, Rastrelli G, Boddi V, Monami M, Melani C, Balzi D, Sforza A, Forti G, Mannucci E, Maggi M: Prolactin levels independently predict major cardiovascular events in patients with erectile dysfunction.*Int J Androl* 2011, 34(3)**:**217-224.
37. Corona G, Mannucci E, Jannini EA, Lotti F, Ricca V, Monami M, Boddi V, Bandini E, Balercia G, Forti G: Hypoprolactinemia: a new clinical syndrome in patients with sexual dysfunction.*J Sex Med* 2009, 6(5)**:**1457-1466.

38. Muldoon MF, Mackey RH, Korytkowski MT, Flory JD, Pollock BG, Manuck SB: The metabolic syndrome is associated with reduced central serotonergic responsivity in healthy community volunteers.*J Clin Endocrinol Metabol* 2006**,** 91(2)**:**718-721.
39. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Moore PK, Farmakologija, Golden marketing-Tehnička knjiga, Zagreb 2006. Str. 244.-252.,309.-301.
40. McTiernan A, Wu L, Barnabei VM, Chen C, Hendrix S, Modugno F, Rohan T, Stanczyk FZ, Wang CY (2008) Relation of demographic factors, menstrual history, reproduction and medication use to sex hormone levels in postmenopausal women. Breast Cancer Res Treat 108(2):217–231
41. Cancer Causes & Control June 2013, Volume 24, Issue 6, pp 1087-1097 Analgesic use in relation to sex hormone and prolactin concentrations in premenopausal women Scott R. Bauer , Renée T. Fortner , Margaret A. Gates A. Heather Eliassen Susan E. Hankinson Shelley S. Tworoger
42. Horseman ND, et al. Defective mammopoiesis, but normal hematopoiesis, in mice with a targeted disruption of the prolactin gene. EMBO J. 1997;16(23):6926–6935. doi: 10.1093/emboj/16.23.6926.
43. Horseman ND, et al. Defective mammopoiesis, but normal hematopoiesis, in mice with a targeted disruption of the prolactin gene. EMBO J. 1997;16(23):6926–6935. doi: 10.1093/emboj/16.23.6926.
44. Papanicolaou DA, Wilder RL, Manolagas SC, Chrousos GP. The pathophysiologic roles of interleukin-6 in human disease. Ann Intern Med 1998; 128: 127-137.
45. A Zoli, M. M Lizzio, E. M Ferlisi, V Massafra, L Mirone, A Barini, et al2002ACTH, cortisol and prolactin in active rheumatoid arthritis.Clin Rheumatol. 21289293
46. M Fojtikova, Tomasova Studynkova J, Filkova M, Lacinova Z, Gatterova J, Pavelka K, et al. (2010Elevated prolactin levels in patients with rheumatoid arthritis: association with disease activity and structural damage.Clin Exp Rheumatol. 28849854
47. Horseman ND, et al. Defective mammopoiesis, but normal hematopoiesis, in mice with a targeted disruption of the prolactin gene. EMBO J. 1997;16(23):6926–6935. doi: 10.1093/emboj/16.23.6926.

48. 48 Park J, Ahmadi S-F, Streja E, Molnar MZ, Flegal KM, Gillen D, Kovesdy CP, Kalantar-Zadeh K: Obesity Paradox in End-Stage Kidney Disease Patients. Progress in cardiovascular diseases 2014, 56(4):415-425.
49. Kalantar-Zadeh K: Recent Advances in Understanding the Malnutrition Inflammation Cachexia Syndrome in Chronic Kidney Disease Patients: What is Next? In: Seminars in dialysis: 2005. Wiley Online Library: 365-369.
50. Seliger SL, Siscovick DS, Stehman-Breen CO et al. Moderate renal impairment and risk of dementia among older adults: the Cardiovascular Health Cognition Study. *J Am Soc Nephrol*2004**; 15:** 1904–1911.

11.ŽIVOTOPIS

DONNA VADLJA

Datum i mjesto rođenja:

- 8. srpnja 1993. godine, Osijek

Obrazovanje:

- 2000. -2008. Osnovna škola Antuna Mihanovića, Osijek
- 2008.-2012. Tehnička škola i prirodoslovna gimnazija Ruđera Boškovića, Osijek; Ekološki tehničar
- 2012.-2015. Preddiplomski sveučilišni studij medicinsko laboratorijske dijagnostike