



**UNIVERSITA' POLITECNICA DELLE MARCHE**

**FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA**

**Corso di Laurea Magistrale in Medicina e Chirurgia**

**STUDIO TRASVERSALE SULL'IMPATTO METABOLICO-  
ENDOTELIALE DELL'IPERPROLATTINEMIA**

**The endothelial metabolic impact of  
hyperprolactinemia: a cross-sectional study**

Relatore:  
**Dr. Gianmaria Salvio**

Correlatore:  
**Dr.ssa Nairus Aboud**

Tesi di laurea di:  
**Anna Margherita Rizzi**

Anno Accademico: 2025/2026



<b>ABSTRACT .....</b>	<b>3</b>
<b>INTRODUZIONE .....</b>	<b>4</b>
<b>ASSE IPOTALAMO-IPOFISARIO E REGOLAZIONE DELLE FUNZIONI ENDOCRINE.....</b>	<b>4</b>
<b>Cenni di fisiologia.....</b>	<b>4</b>
<b>Aspetti generali.....</b>	<b>4</b>
<b>Il meccanismo dell'amplificazione .....</b>	<b>5</b>
<b>Il meccanismo del feed-back .....</b>	<b>6</b>
<b>Il meccanismo della pulsatilità e dei ritmi biologici .....</b>	<b>6</b>
<b>Ormoni ipotalamici e assi ipotalamo-ipofisi.....</b>	<b>7</b>
<b>Definizione e azione degli ormoni ipotalamici in generale .....</b>	<b>7</b>
<b>GHRH e asse GHRH-GH-IGF.....</b>	<b>8</b>
<b>Somatostatina e controllo ormonale sulla produzione ormonale di GH e TSH .....</b>	<b>9</b>
<b>Dopamina, TRH e fattori di controllo sulla produzione ormonale della PRL .....</b>	<b>10</b>
<b>TRH e asse TRH-TSH .....</b>	<b>11</b>
<b>CRH e asse CRH-ACTH-surrene .....</b>	<b>12</b>
<b>GNRH e asse GNRH-FSH/LH-gonadi .....</b>	<b>14</b>
<b>IPERPROLATTINEMIA .....</b>	<b>16</b>
<b>Definizione .....</b>	<b>16</b>
<b>Eziologia iperprolattinemia patologica .....</b>	<b>17</b>
<b>1) Tumori neuroendocrini ipofisari (PitNET) secernenti prolattina .....</b>	<b>17</b>
<b>2) Disconnessione ipotalamo-ipofisaria .....</b>	<b>18</b>
<b>3) Ipotiroidismo primitivo .....</b>	<b>18</b>
<b>4) Insufficienza renale cronica .....</b>	<b>19</b>
<b>5) Sindrome dell'ovaio policistico (PCOS).....</b>	<b>19</b>
<b>6) Iperprolattinemia idiopatica .....</b>	<b>20</b>
<b>7) Iperprolattinemia da cause farmacologiche .....</b>	<b>20</b>
<b>Clinica e conseguenze .....</b>	<b>21</b>
<b>Diagnosi dell'iperprolattinemia .....</b>	<b>23</b>
<b>Step 1 – Esclusione della falsa iperprolattinemia (artefatti di laboratorio) .</b>	<b>23</b>
<b>Step 2 – Esclusione dell'iperprolattinemia fisiologica .....</b>	<b>26</b>

<b>Step 3 – Ricerca delle cause secondarie</b> .....	26
<b>Step 4 – Imaging sellare</b> .....	26
<b>Step 5 – Studio delle complicanze</b> .....	28
<b>Trattamento iperprolattinemia</b> .....	29
<b>Gestione dell’iperprolattinemia nei prolattinomi</b> .....	29
<b>TRATTAMENTO CON DOPAMINO-AGONISTA (CABERGOLINA)</b> .....	29
Emivita ed effetti collaterali della terapia con dopamino-agonista.....	30
Casi particolari.....	31
Outcome e valutazione della risposta alla terapia.....	32
<b>APPROCCIO CHIRURGICO: ADENOMECTOMIA TRANS-SFENOIDALE</b> .....	33
<b>TERAPIA SOSTITUTIVA GONADICA</b> .....	35
<b>ALTRE TERAPIE</b> .....	36
<b>FOLLOW-UP DURANTE IL TRATTAMENTO</b> .....	37
<b>TRATTAMENTO IPERPROLATTINEMIA IN GRAVIDANZA</b> .....	38
<b>Gestione iperprolattinemia da farmaci</b> .....	40
<b>OBIETTIVI</b> .....	42
<b>Premesse</b> .....	42
<b>Scopo dello studio</b> .....	42
<b>MATERIALI E METODI</b> .....	43
<b>Disegno dello studio</b> .....	43
<b>Pazienti e metodi</b> .....	43
<b>Reclutamento e selezione dei pazienti</b> .....	43
<b>Raccolta dell’anamnesi e dei parametri antropometrici clinici</b> .....	43
<b>Parametri biochimici</b> .....	44
<b>Parametri strumentali</b> .....	45
<b>Analisi statistica</b> .....	45
<b>RISULTATI</b> .....	46
.....	49
<b>Analisi bivariata di correlazione</b> .....	51
<b>Analisi multivariabile</b> .....	52
<b>DISCUSSIONE</b> .....	53
<b>CONCLUSIONI</b> .....	57
<b>BIBLIOGRAFIA</b> .....	58

## ABSTRACT

**Introduzione:** evidenze precedenti suggeriscono che l'iperprolattinemia possa accompagnarsi a disfunzione endoteliale e aumentato rischio cardiovascolare, ma gli studi condotti finora non hanno fornito risultati conclusivi.

**Materiali e metodi:** questo studio trasversale caso-controllo ha valutato l'impatto metabolico ed endoteliale dell'iperprolattinemia e il suo possibile rapporto con il rischio cardiovascolare. Sono stati arruolati 40 soggetti presso la SOD Clinica di Endocrinologia e Malattie del Metabolismo dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria delle Marche: 20 pazienti con iperprolattinemia confermata e 20 controlli sani, comparabili per età e parametri antropometrici. Tutti i pazienti con iperprolattinemia erano in terapia stabile con cabergolina da circa 10 anni. Per ciascun partecipante sono stati raccolti dati anamnestici, clinici e biochimici (colesterolo totale, HDL, LDL, trigliceridi, glicemia, PCR e VES). Nei pazienti con iperprolattinemia sono stati inoltre registrati i valori di prolattina alla diagnosi e al momento dello studio, nonché la dose settimanale di cabergolina. La valutazione vascolare è stata eseguita mediante eco-color Doppler dei tronchi sovra-aortici, con misurazione dello spessore medio-intimale carotideo (IMT) e dei principali parametri emodinamici. Le differenze tra i gruppi sono state analizzate mediante test parametrici, analisi di correlazione e regressione lineare multivariata.

**Risultati:** i soggetti con iperprolattinemia hanno mostrato un profilo metabolico-endoteliale migliore rispetto ai controlli, caratterizzato da valori inferiori di IMT e glicemia e da livelli più elevati di colesterolo HDL. Inoltre, la dose settimanale di cabergolina è risultata correlata positivamente con il colesterolo HDL e negativamente con la glicemia. L'analisi multivariata ha evidenziato un'associazione indipendente tra colesterolo HDL e durata della malattia, e quindi della terapia.

**Conclusioni:** questi risultati suggeriscono che il miglior profilo metabolico e vascolare osservato nei pazienti con iperprolattinemia sia verosimilmente correlato agli effetti della cabergolina e al controllo della prolattina, più che all'iperprolattinemia stessa. Si rendono necessari, quindi, degli studi prospettici longitudinali che possano confermare tali evidenze e valutarne le implicazioni cardiovascolari a lungo termine.

# INTRODUZIONE

## ASSE IPOTALAMO-IPOFISARIO E REGOLAZIONE DELLE FUNZIONI ENDOCRINE

### Cenni di fisiologia

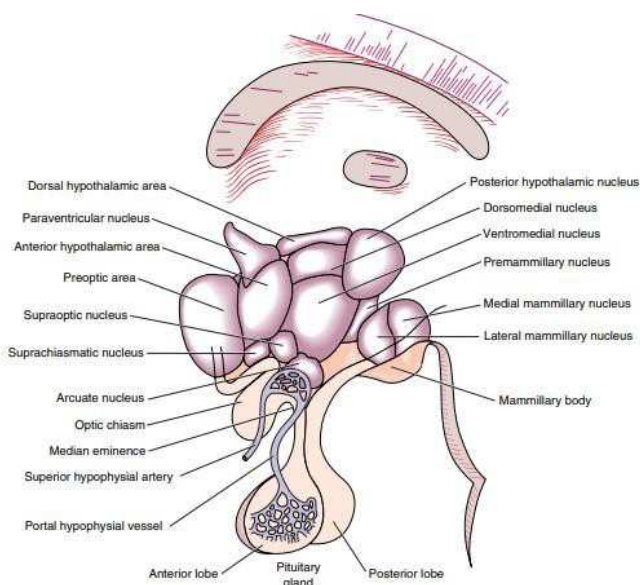
#### *Aspetti generali*

L'asse ipotalamo-ipofisario può essere considerato un vero e proprio centro di controllo del sistema endocrino in quanto, oltre a modulare l'attività delle ghiandole tiroide e surrenali e delle gonadi, influenza meccanismi molto diversi fra di loro, come la crescita corporea, la produzione di latte e l'equilibrio idrosalino.<sup>1</sup>

La morfologia e la peculiare circolazione sanguigna dell'asse ipotalamo-ipofisario sono funzionali al suo ruolo fisiologico. L'ipotalamo è, infatti, localizzato all'interno del cervello, nel diencefalo, ai lati del terzo ventricolo, delimitato anteriormente dal chiasma ottico e posteriormente dai corpi mammillari, ed è situato sopra l'ipofisi con la quale è in stretto contatto anatomico, circolatorio e nervoso.

In alcune zone dell'ipotalamo si possono individuare gruppi di cellule specializzate, i nuclei ipotalamici, che controllano diverse funzioni fisiologiche. I nuclei sopraottico (NSO) e paraventricolare (NPV) sono in gran parte formati da neuroni secretori di grandi dimensioni (magnocellulari) che proiettano all'ipofisi posteriore, la neuroipofisi, liberando ormone antidiuretico e ossitocina. Altri nuclei, come il nucleo arcuato e il nucleo ventro-mediale, sono invece formati da neuroni secretori più piccoli (parvocellulari) responsabili della secrezione di fattori (ormoni) liberanti o inibenti il

rilascio di ormoni ipofisari dall'adenoipofisi.<sup>1</sup>



*Figura 1: The human hypothalamus with a superimposed diagrammatic representation of the portal hypophysial vessels, FIGURE 4-2<sup>2</sup>*

L'ipotalamo riceve vie afferenti sia dalla corteccia cerebrale sia dal tronco encefalico, ma anche dal talamo e dai gangli della base. Le vie nervose efferenti, oltre al tratto ipotalamo-neuroipofisi, includono il fascicolo longitudinale posteriore che connette l'ipotalamo ai centri tronco encefalici, le connessioni talamiche e quelle dirette al sistema nervoso autonomo (SNA).<sup>1</sup>

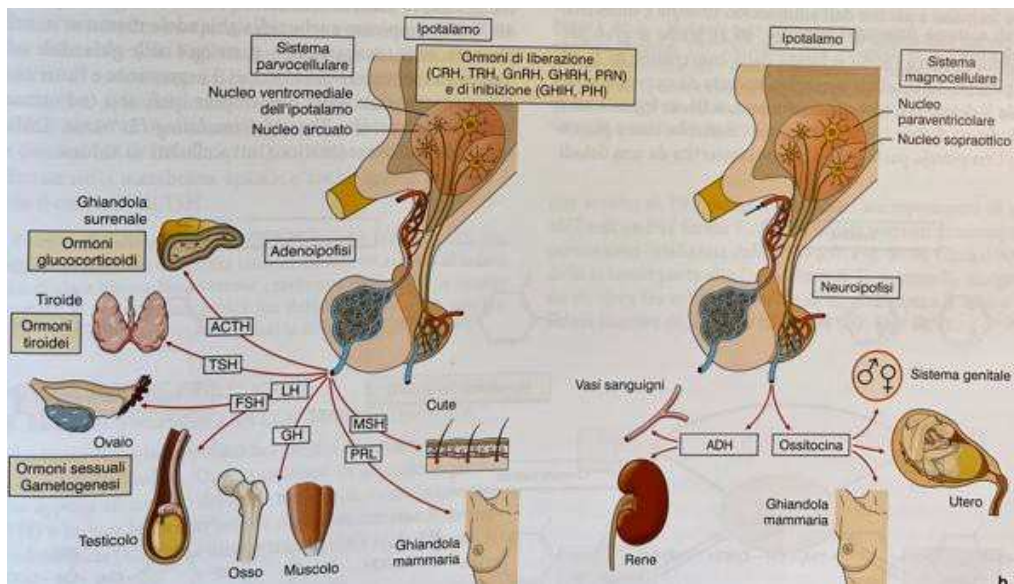


Figura 2: Conti, Fiorenzo, *FISIOLOGIA MEDICA (2 edizione)*, vol 2 - (2010).<sup>1</sup>

Anche se ipofisi e ipotalamo sono organi nettamente separati dal punto di vista anatomico, possono essere considerati come un'unità funzionale strettamente integrata dal punto di vista fisiologico. Gli aspetti principali che caratterizzano questa unità funzionale sono tre<sup>3</sup>:

### ***Il meccanismo dell'amplificazione***

Neuro-peptidi specifici prodotti da popolazioni distinte di neuroni ipotalamici viaggiano lungo gli assoni fino ad essere liberati nel circolo portale ipofisario ed arrivare a stimolare specifici recettori di membrana posti sulle distinte popolazioni cellulari ipofisarie. Qui attivano cascate di eventi che portano a sintesi, secrezione e liberazione degli ormoni prodotti da quel tipo cellulare, nonché alla sua proliferazione. Il meccanismo a cascata è amplificato in modo tale che il segnale ipotalamico viene moltiplicato a livello ipofisario fino ad un milione di volte e lo stesso anche in periferia, negli organi bersaglio.

### ***Il meccanismo del feed-back***

La regolazione dei diversi assi funzionali, che verrà trattata successivamente, è regolata da meccanismi di feed-back.

Nella maggior parte dei casi si tratta di feed-back negativi (per esempio TSH e ormoni tiroidei), in cui l'ormone prodotto da una ghiandola bersaglio in seguito ad una stimolazione da parte di un fattore trofico va ad inibire la sintesi e/o la liberazione del fattore stesso. In casi più rari (per esempio LH ed estrogeni) si tratta di un feed-back positivo, in cui l'ormone prodotto "a valle" stimola la secrezione dell'ormone "a monte". Si distinguono feed-back lunghi (dalla ghiandola bersaglio all'ipofisi-ipotalamo), corti (dall'ipofisi all'ipotalamo) e ultra-corti (dall'ipofisi su sé stessa, con un meccanismo di tipo autocrino-paracrino)<sup>3</sup>

### ***Il meccanismo della pulsatilità e dei ritmi biologici***

Sia i neuro-peptidi ipotalamici che gli ormoni ipofisari non vengono liberati in modo continuo (tonico), ma in modo pulsatile. Questa pulsatilità, che deriva da stimoli elettrici prodotti in centri nervosi superiori (generatori di oscillazioni), è fondamentale per il normale funzionamento degli assi (per esempio, la secrezione o la somministrazione esogena di GnRH in modo non pulsatile inibisce invece di stimolare le gonadotropine, meccanismo che viene usato in terapia) e assume importanza anche nel determinare i ritmi biologici. Gli ormoni vengono liberati secondo ritmi precisi (che variano nelle età della vita e vengono alterati in stati patologici). Tra questi si riconoscono ritmi:

*circorali*, tipici delle gonadotropine, con cicli che si ripetono a cadenza oraria;

*circadiani*, tipici di molti ormoni, in particolare ACTH e steroidi, con cicli che si ripetono nelle 24 ore, collegati al ciclo luce/buio o all'insorgenza del sonno;

*circamensili*, tipici delle gonadotropine, con cicli che si ripetono a cadenza mensile;

*circannuali*, tipici del testosterone, con cicli che si ripetono a cadenza annuale<sup>3</sup>

## Ormoni ipotalamici e assi ipotalamo-ipofisi

### *Definizione e azione degli ormoni ipotalamici in generale*

Gli ormoni ipotalamici, segnali chimici prodotti da neuroni neuroendocrini dell'ipotalamo, possono essere divisi in quelli secreti nei vasi sanguigni portali ipofisari e in quelli secreti dalla neuroipofisi direttamente nella circolazione generale.

Gli ormoni ipofisiotropi che regolano la secrezione degli ormoni dell'ipofisi anteriore includono l'**ormone di rilascio della crescita (GHRH)**, la **somatostatina** (ormone inibitore della crescita [GHIH]), la **dopamina**, l'**ormone di rilascio della tireotropina (TRH)**, l'**ormone di rilascio della corticotropina (CRH)** e l'**ormone di rilascio delle gonadotropine (GnRH)**.<sup>2</sup>

La maggior parte degli ormoni dell'ipofisi anteriore è controllata da ormoni stimolatori, ma GH e soprattutto PRL sono anche regolati da ormoni inibitori. Alcuni ormoni ipofisiotropi sono multifunzionali. Come detto in precedenza, gli ormoni dell'ipotalamo sono secreti episodicamente e non continuamente, e in alcuni casi c'è un ritmo circadiano sottostante.

Nucleus	Location	Major Neurohormones or Functions
Supraoptic	Anterolateral, above the optic tract	ADH: osmoregulation, regulation of ECF volume Oxytocin: regulation of uterine contractions and milk ejection
Paraventricular	Dorsal anterior periventricular	Magnocellular paraventricular nucleus (PVN): ADH, oxytocin: same functions as above Parvocellular PVN TRH: regulation of thyroid function CRH: regulation of adrenocortical function, regulation of the sympathetic nervous system and adrenal medulla, regulation of appetite ADH: coexpressed with CRH, regulation of adrenocortical function VIP: prolactin-releasing factor (?)
Suprachiasmatic	Above the optic chiasm, anteroventral periventricular zone	Regulator of circadian rhythms and pineal function (zeitgeber [pacemaker]): VIP, ADH neurons project mainly to the PVN
Arcuate	Medial basal hypothalamus close to the third ventricle	GHRH: stimulation of growth hormone GnRH: regulation of pituitary gonadotropins (FSH and LH) Dopamine: functions as PIH Somatostatin: inhibition of GHRH release Regulation of appetite (neuropeptide Y, agouti-related transcript, $\alpha$ -MSH, cocaine- and amphetamine-related transcript)
Periventricular	Anteroventral	Somatostatin: inhibition of growth hormone secretion by direct pituitary action: most abundant SRIF location
Ventromedial	Ventromedial	GHRH (as above) Somatostatin: inhibition of GHRH release Functions as a satiety center
Dorsomedial	Dorsomedial	Focal point of information processing: receives input from ventromedial nucleus (VMN) and lateral hypothalamus and projects to the PVN
Lateral hypothalamus	Lateral hypothalamus	Functions as a hunger center (melanin-concentrating hormone, anorexins)
Preoptic area	Preoptic area	Main regulator of ovulation in rodents; only a few GnRH neurons in primates
Anterior hypothalamus	Anterior hypothalamus	Thermoregulation: cooling center Anteroventral third ventricular region: regulation of thirst
Posterior hypothalamus	Posterior hypothalamus	Thermoregulation: heating center

Modified with permission from Kacsoh B. *Endocrine Physiology*. New York: McGraw-Hill Education; 2000.

Figura 3: "The hypothalamic nuclei and their main function", TABLE 4-3<sup>2</sup>

### ***GHRH e asse GHRH-GH-IGF***

I neuroni secernenti **GHRH** si trovano nel nucleo arcuato e gli assoni terminano nello strato esterno dell'eminenza mediana. L'isoforma principale di GHRH è lunga 44 amminoacidi e viene sintetizzato a partire da un precursore più grande di 108 amminoacidi. Il GHRH umano appartiene a una famiglia omologa di peptidi che include secretina, glucagone, peptide intestinale vasoattivo (VIP), e altri. L'emivita del GHRH è di circa 3-7 minuti.<sup>2</sup>

La secrezione pulsatile di GH dalle cellule somatotrope dell'adenoipofisi è principalmente mediata da due ormoni ipotalamici: **GHRH** e **somatostatina** (GHIH). Queste influenze ipotalamiche sono strettamente regolate da un sistema integrato di fattori neurali, metabolici e ormonali.

L'ormone di rilascio della crescita GHRH si lega a recettori specifici (GHRH-R), stimolando la produzione di cAMP da parte delle cellule somatotrope e favorendo sia la sintesi che la secrezione di GH. La somatostatina, invece, è un potente inibitore della secrezione di GH: questa riduce la produzione di cAMP nelle cellule somatotrope, inibendo sia la secrezione basale che quella stimolata dell'ormone della crescita. La secrezione di somatostatina aumenta in presenza di livelli elevati di GH e IGF-1.<sup>2</sup>

Il rilascio di GH può essere influenzato anche da altri fattori, come:

- **Secretagoghi dell'ormone della crescita:** agiscono per rilasciare GH tramite il recettore dei secretagoghi dell'ormone della crescita (GSH-R); ne è un esempio la grelina.
- **Controllo neurale:** causa la secrezione basale di GH con rilascio irregolare e intermittente associato al sonno, all'età, allo stress emotivo e fisico
- **Controllo metabolico:** l'ipoglicemia, un pasto proteico e l'infusione endovenosa di amminoacidi stimolano il rilascio di GH
- **Altri ormoni:** gli estrogeni causano un aumento della secrezione di GH in risposta alla stimolazione, mentre un eccesso di cortisolo ne diminuisce la produzione
- **Agenti neurofarmacologici:** gli agenti dopaminergici, alfa-adrenergici e serotoninergici stimolano il rilascio di GH

La funzione principale del GH è la promozione della crescita lineare, anche se la maggior parte degli effetti che favoriscono la crescita sono mediati dal fattore di crescita simile all'insulina 1 (IGF-1; precedentemente noto come somatomedina C).

Il GH, tramite IGF-1, aumenta la sintesi proteica aumentando l'assorbimento degli aminoacidi e accelerando direttamente la trascrizione e la traduzione dell'mRNA. Inoltre, tende a ridurre il catabolismo proteico mobilitando il grasso come fonte di energia più efficiente: questo comporta il rilascio di acidi grassi dal tessuto adiposo, favorendone la conversione in acetil-CoA, da cui deriva l'energia.

Questo effetto proteico è un meccanismo importante attraverso cui il GH favorisce la crescita e lo sviluppo. Quando è in eccesso, il GH influisce anche sul metabolismo dei carboidrati riducendone l'utilizzo e compromettendo l'assorbimento di glucosio nelle cellule. Questa resistenza all'insulina indotta dalla GH porta ad un'intolleranza al glucosio e un iperinsulinismo secondario.

GH ha un'emivita del plasma di 10-20 minuti. L'adulto sano secerne circa 400 µg/giorno, mentre gli adolescenti secernono circa 700 µg/giorno.<sup>2</sup>

### ***Somatostatina e controllo ormonale sulla produzione ormonale di GH e TSH***

La somatostatina **inibisce la secrezione di GH e TSH**. Le cellule secernenti somatostatina si trovano nella regione peri-ventricolare immediatamente sopra il chiasma ottico con terminali nervosi distribuiti diffusamente nello strato esterno dell'eminenza mediana.

La somatostatina, un tetradecapeptide con emivita di 2-3 minuti, è stata trovata non solo nell'ipotalamo ma anche nelle cellule D delle isole pancreatiche, nella mucosa gastrointestinale e nelle cellule C (cellule parafollicolari) della tiroide. Oltre al suo profondo effetto inibitorio sulla secrezione di GH, la somatostatina ha anche influenze inibitorie importanti su molti altri ormoni, tra cui insulina, glucagone, gastrina, secretina e VIP. Questo peptide ipotalamico inibitorio gioca un ruolo nella secrezione fisiologica di TSH aumentando l'effetto inibitorio diretto dell'ormone tiroideo, tramite meccanismi di feedback, sulle cellule tireotrope; la somministrazione di anticorpi anti-somatostatina comporta un aumento dei livelli circolanti di TSH.<sup>2</sup>

### ***Dopamina, TRH e fattori di controllo sulla produzione ormonale della PRL***

La PRL è un ormone polipeptidico di 198 aminoacidi sintetizzato e secreto dalle cellule lattotrope dell'ipofisi anteriore. Il controllo ipotalamico della secrezione di PRL, a differenza quello degli altri ormoni ipofisari, è prevalentemente di tipo inibitorio. Pertanto, l'interruzione della connessione ipotalamo-ipofisaria mediante sezione del peduncolo, lesioni ipotalamiche o autotrapianto dell'ipofisi aumenta la secrezione di PRL. Anche il neurotrasmettitore acido gamma-aminobutirrico (GABA) e le vie colinergiche sembrano inibire il rilascio di PRL.

La **dopamina** è l'ormone principale **inibitore della PRL**, si trova nella circolazione portale e si lega ai recettori della dopamina sulle cellule lattotrope dell'adenipofisi. Ha una breve emivita, dell'ordine di 1-2 minuti. I neuroni secernenti dopamina (sistema dopaminergico tuberoinfundibolare) sono situati nei nuclei arcuati e i loro assoni terminano nello strato esterno dell'eminenza mediana, principalmente nella stessa area delle terminazioni del GnRH (lateralmente) e in misura minore medialmente.<sup>2</sup>

**Fattori che inducono il rilascio di prolattina**, invece, sono:

**-TRH:** provoca il rilascio di PRL a una dose soglia simile a quella con la quale stimola il rilascio di TSH. Infatti, nell'ipotiroidismo primario, si osserva una risposta esagerata sia di TSH che di PRL al TRH, mentre la loro secrezione è attenuata nell'ipertiroidismo.

**-VIP e vie serotoninergiche:** stimolano la secrezione di PRL

**-Secrezione episodica legata al sonno:** vi è un aumento del rilascio di PRL strettamente correlato al periodo di sonno, senza essere associato a specifiche fasi del sonno o al ritmo circadiano.

**-Stress:** interventi chirurgici, esercizio fisico, ipoglicemia e infarto miocardico acuto, causano un aumento significativo dei livelli di PRL.

**-La stimolazione del capezzolo:** aumenta il rilascio di PRL nelle donne non gravide. Questo riflesso neurogeno può verificarsi anche in caso di lesioni della parete toracica come traumi meccanici, ustioni, interventi chirurgici e herpes zoster dei dermatomi toracici. Questo rilascio riflesso di PRL è abolito dalla denervazione del capezzolo o da lesioni del midollo spinale o del tronco encefalico.

**-Effetti di altri ormoni:** gli estrogeni aumentano la secrezione basale e stimolata di PRL dopo 2-3 giorni di uso, mentre i glucocorticoidi tendono a sopprimere la secrezione di PRL indotta dal TRH.

**-Agenti farmacologici:** Gli agonisti della dopamina (es. bromocriptina) ne riducono la secrezione, costituendo la base del loro utilizzo negli stati di eccesso di PRL. Gli antagonisti della dopamina (es. bloccanti dei recettori come fenotiazine e metoclopramide), i depletori dopaminergici (es. reserpina) e gli agonisti della serotonina aumentano il rilascio di PRL.<sup>2</sup>

### ***TRH e asse TRH-TSH***

**TRH** è un tripeptide, ed è il principale fattore ipotalamico che **regola la secrezione di TSH**. I neuroni ipotalamici secernenti TRH sono situati nelle porzioni mediali dei nuclei paraventricolari e i loro assoni terminano nella porzione mediale dello strato esterno dell'eminenza mediana. L'emivita del TRH è di circa 6 minuti.

Il TSH è una glicoproteina composta da due subunità alfa e beta non covalentemente legate, prodotta dalle cellule tireotrope dell'adenoipofisi. La subunità beta del TSH si lega ai recettori ad alta affinità nella tiroide, stimolando l'assorbimento di ioduro, l'ormonogenesi e il rilascio di T4 e T3. Tutto questo avviene attraverso l'attivazione dell'adenilato ciclasi e la produzione di cAMP.

La secrezione di TSH causa anche un aumento delle dimensioni della ghiandola e della vascolarizzazione promuovendo la sintesi di mRNA e proteine.

La secrezione di TSH è controllata dall'ipotalamo attraverso fattori stimolatori (**TRH**), ma anche inibitori (**somatostatina**). Inoltre, la risposta del TSH al TRH è modulata dalla **concentrazione circolante degli ormoni tiroidei**, infatti la secrezione del TSH è inversamente proporzionale alla concentrazione di quest'ultimi. Piccole variazioni nei livelli sierici di T3 e T4 (anche entro l'intervallo fisiologico) causano alterazioni sostanziali nella risposta del TSH al TRH in quanto l'aumento di questi ormoni comporta l'inibizione dell'mRNA per la sintesi del TRH ipotalamico tramite un meccanismo di feedback negativo.

La somatostatina, peptide ipotalamico, aumenta l'effetto inibitorio diretto degli ormoni tiroidei sulle cellule tireotrope ipofisarie contribuendo alla diminuzione del rilascio di TSH.

Altri fattori che influenzano la secrezione di TSH sono:

**-Dopamina e agonisti dopaminergici:** inibiscono fisiologicamente la secrezione di TSH

**-Glucocorticoidi:** se in eccesso compromettono la sensibilità dell'ipofisi al TRH, portando ad una diminuzione del TSH sierico.

**-Estrogeni:** aumentano la sensibilità delle cellule tireotrope al TRH <sup>2</sup>

### ***CRH e asse CRH-ACTH-surrene***

**CRH** è un peptide di 41 amminoacidi, ed è il principale stimolatore della secrezione di ACTH e di altri prodotti della sua molecola precursore, POMC.

I neuroni che secernono CRH si trovano nella porzione anteriore dei nuclei paraventricolari appena lateralmente ai neuroni che secernono TRH; le loro terminazioni nervose si trovano in tutte le parti dello strato esterno dell'eminenza mediana.

Il CRH è secreto anche dalla placenta umana. Il livello di questo ormone aumenta significativamente durante la fine della gravidanza e il parto.

Inoltre, è stata descritta una proteina specifica legante il CRH (CRHBP, sia nel siero sia nel comparto intracellulare), ed è probabile che le CRHBP modulino le azioni e l'emivita plasmatica del CRH.

Oltre al ruolo del CRH nella risposta fisiologica allo stress, questa famiglia di peptidi sembra svolgere un ruolo significativo nell'equilibrio energetico.<sup>2</sup>

L'**ACTH** è un ormone peptidico derivato da una grande molecola precursore, il POMC. All'interno delle cellule corticotrope ipofisarie, un singolo mRNA dirige la sintesi e la trasformazione del POMC in frammenti più piccoli e biologicamente attivi, che includono  *$\beta$ -LPH*,  *$\alpha$ -MSH*,  *$\beta$ -MSH*,  *$\beta$ -endorfina* e *il frammento terminale amminico del POMC*.

L'ACTH stimola la secrezione di glucocorticoidi, mineralcorticoidi e androgeni—tutti steroidi provenienti dalla corteccia surrenale. Questo ormone, infatti, si lega ai recettori della corteccia surrenale e induce la steroidogenesi attraverso un meccanismo dipendente da cAMP.

La secrezione fisiologica dell'ACTH è mediata da influenze neurali tramite un complesso di ormoni, il più importante dei quali è il CRH. Quest'ultimo stimola l'ACTH in modo pulsatile: la ritmicità diurna provoca un picco prima del risveglio e un declino con il passare della giornata. Il ritmo diurno è un riflesso del controllo neurale e provoca la secrezione diurna concordante di cortisolo dalla corteccia surrenale. Questo rilascio episodico di ACTH è indipendente dai livelli circolanti di cortisolo (cioè, l'entità di un impulso ACTH non è correlata ai livelli di cortisolo plasmatico precedenti). Un esempio è la persistenza del ritmo diurno nei pazienti con insufficienza surrenale primaria (malattia di Addison).<sup>2</sup>

Altri fattori che contribuiscono alla secrezione di ACTH sono:

-l'alimentazione

-Stress fisici, emotivi e chimici come dolore, trauma, ipossia, ipoglicemia acuta, esposizione al freddo, interventi chirurgici, depressione: l'aumento dei livelli di ACTH durante lo stress è mediato sia dalla vasopressina sia dal CRH.

-interleuchina-1, vasopressina e angiotensina II: potenziano la secrezione di ACTH mediata dal CRH.

Sebbene i livelli fisiologici di cortisolo non attenuino la risposta dell'ACTH allo stress, i corticosteroidi esogeni in dosi elevate la sopprimono.

Il feedback negativo del cortisolo e dei glucocorticoidi sintetici sulla secrezione di ACTH si verifica sia a livello ipotalamico sia pituitario tramite due meccanismi, uno rapido e uno lento.

Il meccanismo di feedback rapido è sensibile al tasso di variazione dei livelli di cortisolo e studi recenti suggeriscono che sia mediato da un nuovo recettore dei mineralcorticoidi associato alla membrana che stimola una rapida sintesi e il rilascio retrogrado di endocannabinoidi, sopprimendo così l'eccitazione sinaptica. Il feedback lento, invece, è

sensibile al livello assoluto di cortisolo ed è spiegato da un meccanismo di trascrizione nucleare con conseguente diminuzione della sintesi di ACTH. In più, oltre al feedback negativo dei corticoidi, l'ACTH inibisce anche la propria secrezione (feedback ad anello corto).

I fattori che, invece, inibiscono la secrezione di ACTH mediata dal CRH sono l'ossitocina e gli oppioidi.<sup>2</sup>

### ***GNRH e asse GNRH-FSH/LH-gonadi***

I neuroni secretori di GnRH si trovano principalmente nell'area preottica dell'ipotalamo anteriore, e le loro terminali nervose si trovano nelle porzioni laterali dello strato esterno dell'eminenza mediana adiacente al peduncolo ipofisario.

La secrezione di **LH** e **FSH** è controllata da un singolo ormone ipotalamico, **GnRH**. È grazie alla differenza nella frequenza di rilascio del GnRH e al feedback proveniente da estrogeni e androgeni che è possibile regolare la secrezione di due ormoni diversi tramite un solo ormone ipotalamico. Infatti, gli impulsi a bassa frequenza favoriscono il rilascio di FSH mentre gli impulsi ad alta frequenza causano il rilascio di LH.<sup>2</sup>

LH e FSH sono gonadotropine glicoproteiche composte da subunità alfa e beta e secrete dalla stessa cellula; queste si legano ai loro recettori nell'ovaio e nel testicolo e regolano la funzione gonadale promuovendo la produzione di steroidi sessuali e la gametogenesi. Negli uomini, l'LH stimola la produzione di testosterone dalle cellule interstiziali dei testicoli (cellule di Leydig), mentre l'FSH stimola la crescita dei testicoli e potenzia la produzione, da parte delle cellule del Sertoli, di una proteina che lega gli androgeni (ABP, Androgen-Binding Protein). Quest'ultima favorisce il mantenimento di alte concentrazioni all'interno del testicolo di testosterone, un fattore essenziale nello sviluppo della spermatogenesi. La maturazione degli spermatozoi, tuttavia, richiede sia LH che FSH.

Nelle donne, invece, l'LH stimola la produzione di estrogeni e progesterone dall'ovaio. Un picco di LH a metà ciclo mestruale è responsabile dell'ovulazione, e la continuazione della secrezione di LH stimola successivamente il corpo luteo a produrre progesterone

aumentando la conversione del colesterolo in pregnenolone. L'operazione dello sviluppo del follicolo ovarico è in gran parte sotto il controllo dell'FSH, e la secrezione di estrogeni da questo follicolo dipende sia dalla FSH che dall'LH.

Nelle donne, LH e FSH variano durante il ciclo mestruale; durante la fase iniziale del ciclo (follicolare), la LH aumenta costantemente, con un picco a metà ciclo che avvia l'ovulazione. L' FSH, invece, inizialmente aumenta e poi diminuisce durante la fase follicolare avanzata fino al picco di metà ciclo, che è concorde con la LH. Sia i livelli di LH che di FSH scendono costantemente dopo l'ovulazione. I livelli di LH e FSH negli uomini sono simili a quelli delle donne durante la fase follicolare. <sup>2</sup>

La secrezione di LH e FSH è controllata dalla **GnRH**, che mantiene la secrezione basale di gonadotropine, genera il rilascio fasico delle gonadotropine per l'ovulazione e determina l'inizio della pubertà. Come già osservato, la dimensione e la frequenza degli impulsi di GnRH determinano il rapporto di secrezione di gonadotropine: gli impulsi a bassa frequenza favoriscono il rilascio di FSH mentre quelli ad alta frequenza portano al rilascio di LH. Sia nei maschi che nelle femmine, la secrezione di LH e FSH è episodica, con picchi secretori che avvengono ogni ora e sono mediati da un rilascio episodico concordante di GnRH.

Oltre al GnRH, anche gli **steroidi sessuali circolanti** influenzano la secrezione di GnRH, e quindi la secrezione di LH e FSH, sia tramite **meccanismi di feedback positivi che negativi** (inibitori).

Feedback positivo: Durante il ciclo mestruale, gli estrogeni influenzano positivamente la secrezione di LH e FSH mediata dal GnRH e l'aumento degli estrogeni durante la fase follicolare rappresenta lo stimolo per l'ondata ovulatoria di LH e FSH. Il progesterone, invece, amplifica la durata del picco di LH e FSH e aumenta l'effetto degli estrogeni. Dopo questa ondata di metà ciclo, l'ovocita sviluppato lascia l'ovaio. L'ovulazione avviene circa 10-12 ore dopo il picco di LH e 24-36 ore dopo il picco di estradiolo. Le cellule follicolari rimanenti nell'ovaio vengono convertite, sotto l'influenza dell'LH, in una struttura secretrice di progesterone, il corpo luteo. Dopo circa 12 giorni, il corpo luteo degenera, causando una diminuzione dei livelli di estrogeni e progesterone e poi sanguinamento uterino

Feedback negativo: valori elevati di testosterone, inibina (polipeptide secreto dalle cellule del Sertoli), estrogeni e progesterone inibiscono la secrezione di gonadotropine. Allo stesso tempo, in condizioni come quelle di insufficienza gonadica primaria o menopausa si rilevano valori alti di FSH e LH secrezione di FSH attraverso il feedback negativo. L'inibina consiste in subunità alfa e beta separate collegate da un ponte disolfuro. Gli androgeni stimolano la produzione di inibina; questo peptide può contribuire a regolare localmente la spermatogenesi.<sup>2</sup>

Altri fattori coinvolti nella regolazione di questo asse sono:

-attivine e follistatine, molecole con azione paracrina con effetti opposti sulle cellule

-leptina, un ormone prodotto negli adipociti in proporzione alle riserve di grasso, è coinvolta nella regolazione di questo asse e può aiutare a spiegare la soppressione della secrezione di gonadotropine che accompagna la restrizione calorica.<sup>2</sup>

## **IPERPROLATTINEMIA**

### **Definizione**

L'iperprolattinemia è definita come un aumento persistente della prolattina sierica oltre i limiti di riferimento e rappresenta una condizione clinica frequente in endocrinologia, con implicazioni soprattutto riproduttive (ipogonadismo ipogonadotropo, infertilità, amenorrea/oligomenorrea, disfunzione sessuale e possibile galattorrea) e con necessità di un inquadramento eziologico sistematico che tenga conto anche delle criticità analitiche del dosaggio.

Dal punto di vista fisiopatologico, come detto in precedenza, la prolattina è secreta dalle cellule lattotrope ipofisarie ed è sottoposta a **inibizione tonica dopaminergica**; tale controllo è dimostrato anche sperimentalmente nell'uomo, dove l'infusione di dopamina modula la secrezione ipofisaria, confermando il ruolo centrale della dopamina come "freno" della prolattina.<sup>4</sup>

In clinica, le cause di iperprolattinemia sono classicamente raggruppate in **fisiologiche**, **patologiche** e **farmacologiche**, e le linee guida raccomandano di escludere anzitutto condizioni fisiologiche e cause secondarie frequenti (revisione farmacologica,

ipotiroidismo, insufficienza renale) prima di procedere a imaging ipofisario e stratificazione delle lesioni sellari.<sup>5</sup>

### **Eziologia iperprolattinemia patologica**

#### ***1) Tumori neuroendocrini ipofisari (PitNET) secernenti prolattina:***

Tra le cause patologiche, il rilievo principale è dato dai prolattinomi, che costituiscono il paradigma dell'ipersecrezione autonoma di prolattina e rappresentano un capitolo centrale dei tumori ipofisari funzionanti<sup>6; 7</sup>.

I prolattinomi sono la causa patologica più frequente di iperprolattinemia ed il tipo più frequente di PitNET secernente, costituendo circa il 40% di tutti i tumori ipofisari<sup>5;8</sup>. Se ne stima una prevalenza nella popolazione generale di 10/100.000<sup>9</sup>, con una maggiore frequenza di diagnosi nel genere femminile nell'età giovane-adulta e con frequenze assimilabili tra uomini e donne dopo i 50 anni. Nelle donne più frequentemente si riscontrano microadenomi (< 1 cm) mentre nell'uomo macroadenomi (≥ 1 cm).

Nell'uomo, inoltre, i macroadenomi hanno solitamente un comportamento più aggressivo con maggiore invasività, più alto indice mitotico, atipie cellulari ed attività angiogenetica<sup>10</sup> e mostrano una minore responsività alla terapia farmacologica, richiedendo frequentemente un approccio multimodale.<sup>7</sup>

Nella maggior parte dei casi, i livelli di prolattina riflettono le dimensioni del PitNET ed una prolattinemia superiore a 5 ULN è altamente suggestiva di prolattinoma.<sup>5</sup>

A volte l'iperprolattinemia può essere frutto di un PitNET a secrezione mista, in particolare, i PitNET secernenti GH nel 25% dei casi presentano una co-secrezione di prolattina<sup>11</sup>.

Dal punto di vista anatomopatologico, i PitNET prolattino-secernenti possono essere distinti tra prolattinomi veri e propri a cellule lattotrope (distinti a loro volta in densamente o scarsamente granulati), PitNET mammo-somatotropi, PitNET pluri-ormonali della linea PIT-1 maturi, PitNET misti a cellule somatotrope e lattotrope, PitNET a cellule staminali acidofile e PitNET immaturi della linea PIT-1. Questi ultimi

potrebbero co-esprimere altri ormoni ipofisari e dimostrare un comportamento più aggressivo.<sup>12</sup>

Un particolare tipo di prolattinoma è il cosiddetto “prolattinoma gigante”, che presenta dimensioni superiori a 40 mm, con importante estensione soprasellare ed altissimi livelli di prolattina (>1.000 µg/l). Questi prolattinomi sono più frequenti nel genere maschile (rapporto M: F di 9:1) e non presentano co-secrezione di GH o ACTH. Nonostante la loro invasività locale, solitamente rispondono bene alla terapia farmacologica<sup>7</sup>

Infine, sono descritti in letteratura rari casi di prolattinoma maligno, ovvero con diffusione metastatica oltre il sistema nervoso centrale, che spesso si manifesta nel corso del follow-up di pazienti con iniziale evidenza di macroadenoma invasivo trattato con terapia medica, chirurgica o radiante.<sup>5</sup>

## **2) *Disconnessione ipotalamo-ipofisaria***

Un'altra categoria patogenetica rilevante è l'iperprolattinemia da disconnessione ipotalamo-ipofisaria (*stalk effect*), in cui masse sellari/parasellari non secernenti riducono l'inibizione dopaminergica e determinano un incremento della prolattina.

In questo contesto, è stata discussa la necessità di ridefinire i “limiti” della prolattina osservabili nell'iperprolattinemia da disconnessione in ampie casistiche di macroadenomi ipofisari non funzionanti con diagnosi istologica<sup>13</sup>. Solitamente in tutti questi casi i valori di prolattina non superano i 94 µg/l.<sup>13</sup>.

In caso di dubbio tra PitNET con iperprolattinemia da deconnessione e PitNET prolattino-secerne, può essere utile un trial con dopamino-agonista che ragionevolmente mostrerà shrinkage tumorale significativo solo nel secondo caso.<sup>5</sup>

## **3) *Ipotiroidismo primitivo***

Il rialzo compensatorio del TRH a livello ipotalamico comporta un maggiore stimolo sulla secrezione della prolattina. Inoltre, nell'ipotiroidismo la clearance periferica della

prolattina è ridotta per abbassamento della velocità di filtrazione glomerulare e dell'attività epatica <sup>11</sup>.

Uno stato di ipotiroidismo prolungato può anche comportare iperplasia delle cellule tireotrope con incremento dimensionale dell'ipofisi che mima la presenza di un adenoma. Sia l'iperprolattinemia che l'aumento di dimensioni dell'ipofisi sono reversibili con l'inizio di una terapia sostitutiva tiroidea. <sup>5</sup>

#### ***4) Insufficienza renale cronica***

Tra le cause sistemiche, l'insufficienza renale cronica è un modello clinico di iperprolattinemia secondaria sostenuta da alterazioni della clearance metabolica e della regolazione secretoria.

I pazienti con IRC possono presentare una moderata iperprolattinemia, con una prevalenza del 20-37%, che raggiunge l'80% in caso di emodialisi. <sup>14</sup>

L'incremento della prolattina è dovuto in primis alla sua ridotta clearance, ma anche ad un'aumentata produzione secondaria ad alterazioni nella sua regolazione a livello ipotalamo-ipofisario e per un relativo iperestrogenismo <sup>15</sup>. Si è visto, inoltre, che la dialisi non impatta sui valori di prolattina mentre il trapianto renale, così come la terapia con dopamino-agonista, è in grado di normalizzarne i valori. <sup>16</sup>

#### ***5) Sindrome dell'ovaio policistico (PCOS)***

L'iperprolattinemia non rientra tra gli elementi distintivi diagnostici della PCOS, ma può far parte del corteo delle manifestazioni cliniche con una prevalenza variabile in letteratura dal 3 al 67%<sup>17</sup>.

Alla base dell'associazione tra PCOS e iperprolattinemia è stata ipotizzata non solo la riduzione del tono dopaminergico ipotalamico, che comporta anche il rialzo di LH caratteristico della PCOS <sup>18</sup>, ma anche il possibile contributo del relativo iperestrogenismo che si verifica in questa sindrome <sup>19</sup>.

Ad oggi, tuttavia, non è stato dimostrato un chiaro nesso causale tra PCOS ed iperprolattinemia poiché gli studi a riguardo sono discordanti e gravati da una notevole variabilità in termini di criteri diagnostici di PCOS ed indagini di approfondimento dell'iperprolattinemia stessa.<sup>17</sup>

#### **6) Iperprolattinemia idiopatica**

Viene definita idiopatica un'iperprolattinemia in assenza di cause secondarie identificabili e con imaging della regione sellare valutato mediante risonanza magnetica (RM) negativo. L'iperprolattinemia idiopatica può essere una condizione familiare causata da mutazioni del recettore della prolattina con perdita di funzione, oppure può essere dovuta ad un microadenoma ipofisario inferiore ai 2 mm, non ancora rilevabile alla RM (10% dei casi)<sup>5,20</sup>.

In questi pazienti, nell'arco del tempo si assiste ad una normalizzazione spontanea della prolattina nel 30% dei casi<sup>21</sup>.

#### **7) Iperprolattinemia da cause farmacologiche**

Le cause farmacologiche di iperprolattinemia sono legate all'utilizzo di farmaci che antagonizzano i recettori dopaminergici o riducono il tono dopaminergico (tipicamente antipsicotici e procinetici). Questa causa di iperprolattinemia necessita di essere indagata durante l'anamnesi perché può mimare un quadro patologico e può condizionare l'appropriatezza dell'imaging<sup>5</sup>.

L'iperprolattinemia è di comune riscontro nei pazienti con patologia psichiatrica, fino a raggiungere, ad esempio nell'ambito della schizofrenia, un tasso del 65% per le donne e 40-70% per gli uomini<sup>22</sup>.

La probabilità di andare incontro ad un'iperprolattinemia in generale dipende dal tipo e dalla dose di farmaco utilizzato: tra gli antipsicotici di prima generazione l'Aloperidolo presenta la maggiore azione sulla secrezione di prolattina, mentre tra quelli di seconda

generazione (“antipsicotici atipici”) tassi di iperprolattinemia ancora più importanti si riscontrano per il Risperidone e l’Amisulpiride (70-100% dei pazienti) <sup>23</sup>.

Solitamente l’iperprolattinemia da farmaci è modesta, con valori compresi tra 25-100 µg/l, ma bisogna tenere conto che alcuni farmaci si possono associare a rialzi considerevoli, anche superiori a 200 µg/l: tra questi i principali sono la Metoclopramide, il Risperidone, e le fenotiazine. <sup>24</sup>

Dopo l’inizio della terapia antipsicotica l’incremento della prolattina raggiunge il picco ad una settimana <sup>25</sup>, mentre la sua normalizzazione avviene dopo 3-4 giorni di sospensione della terapia <sup>26</sup>.

Tra le altre terapie farmacologiche che possono causare un’iperprolattinemia si riconoscono il Verapamil (8,5% dei casi) e gli estrogeni (12-30% delle donne in terapia orale ha un’iperprolattinemia lieve) <sup>27</sup>.

### **Clinica e conseguenze**

L’iperprolattinemia non fisiologica si manifesta clinicamente soprattutto attraverso **ipogonadismo ipogonadotropo** (per inibizione della secrezione pulsatile di GnRH) e **galattorrea**.

Non si riconosce uno specifico valore di prolattina oltre il quale si assiste alla soppressione dell’asse gonadico ma, in genere, questa si verifica a partire da livelli superiori a 2 ULN. Le manifestazioni sono differenti a seconda del sesso. <sup>5,28,29</sup>

Nelle donne in età fertile sono tipiche **amenorrea/oligomenorrea**, anovulazione e **infertilità**, spesso associate a riduzione della libido e dispareunia.

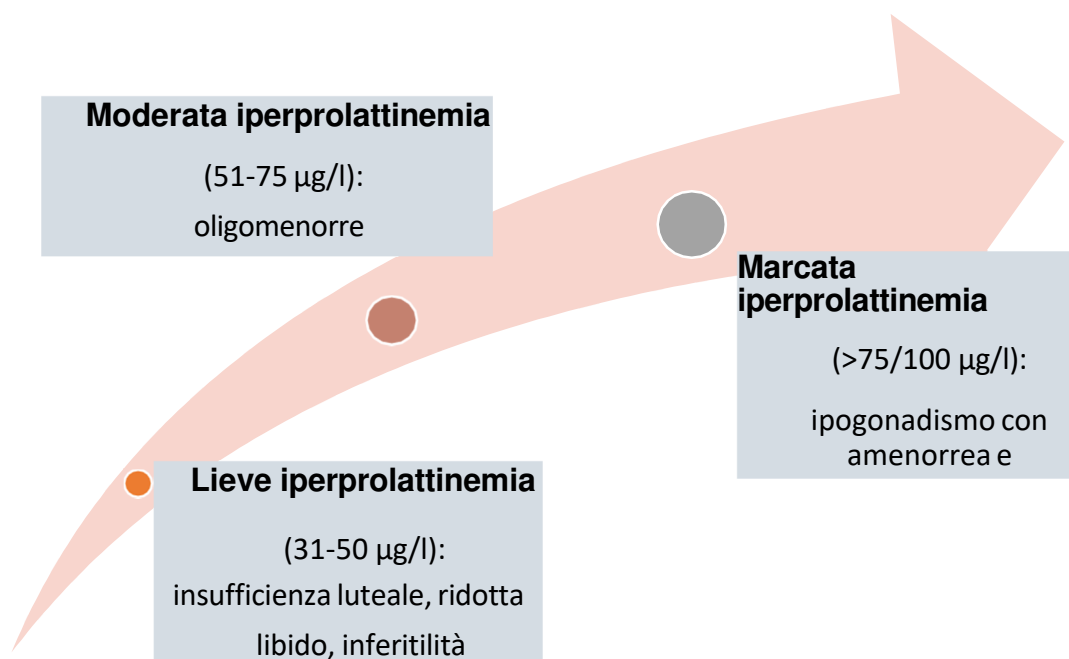


Figura 4: manifestazioni cliniche nelle donne in relazione all'iperprolattinemia <sup>11</sup>

Negli uomini le manifestazioni cliniche sono secondarie ai ridotti livelli di testosterone e sono rappresentate principalmente da **calo della libido, disfunzione erettile, ginecomastia, oligospermia ed infertilità**. Raramente si presenta **galattorrea**. L'entità dei sintomi è variabile e nell'uomo, a causa di un quadro clinico più sfumato, spesso la presenza di iperprolattinemia non viene smascherata se non dopo molto tempo dalla sua reale insorgenza.

In entrambi i sessi, inoltre, sempre a causa dell'ipogonadismo si riconoscono una maggiore predisposizione all'aterosclerosi, un'alterazione della composizione corporea con riduzione della massa magra ed incremento della massa grassa ed una perdita di densità minerale ossea (Bone Mineral Density, BMD) <sup>6</sup>

Nei casi dovuti a prolattinoma (micro- o macroadenoma) possono presentarsi sintomi da massa come **cefalea e deficit del campo visivo** per compressione chiasmatica, più frequenti nei macroadenomi <sup>6</sup>.

Sul piano oncologico, l'associazione tra iperprolattinemia e **rischio di carcinoma mammario** non risulta chiaramente aumentata nelle donne con iperprolattinemia in generale, secondo l'analisi critica disponibile <sup>30</sup>.

Le conseguenze a medio-lungo termine sono legate in particolare alla **deprivazione estrogenica/testosteronica**, con aumento del rischio di **osteopenia/osteoporosi** e possibile incremento del rischio di fratture, motivo per cui il ripristino della funzione gonadica è un obiettivo centrale nella gestione dell'iperprolattinemia.<sup>5,11,28</sup>

## **Diagnosi dell'iperprolattinemia**

L'iter diagnostico dell'iperprolattinemia segue una sequenza logica a step progressivi, che va dall'esclusione delle interferenze analitiche fino allo studio morfologico e delle complicanze d'organo.

Il dosaggio della prolattina viene effettuato di routine tramite immunoassay di tipo non competitivo, che si basano sull'utilizzo di anticorpi immobilizzati in fase solida in grado di catturare la prolattina del campione, a sua volta riconosciuta da un ulteriore anticorpo marcato che genera un segnale direttamente proporzionale alle concentrazioni di prolattina.<sup>2,8</sup>

I range di riferimento, considerata la grande variabilità tra le metodiche di dosaggio, sono saggio-specifici. Inoltre sono genere-specifici, con valori maggiori per le donne. Solitamente sono considerati normali valori fino a 25 µg/l.<sup>5</sup>

### ***Step 1 – Esclusione della falsa iperprolattinemia (artefatti di laboratorio)***

Il primo passaggio per condurre una corretta diagnosi è escludere tutte le cause di iperprolattinemia "artificiale" legate a interferenze analitiche.

1.1 La macroprolattinemia rappresenta circa il 10–25% dei casi di iperprolattinemia riscontrati in laboratorio<sup>31,32</sup> ed è dovuta alla prevalenza di una macroprolattina (big-big PRL, complesso IgG-PRL ad alto peso molecolare, >150 kDa), biologicamente inattiva.

Infatti, in presenza di un'iperprolattinemia vera sono rispettate le proporzioni fisiologiche delle diverse forme circolanti di prolattina, con una percentuale maggiore

di prolattina “libera” (60%–90%) rispetto alla “big-prolactin” (15%–30%) ed alla “big-big prolactin” (0%–10%)<sup>31</sup>.

Si parla, invece, di “macroprolattinemia” quando il rilievo di un’iperprolattinemia è conseguente ad una preponderanza nel circolo ematico dell’isoforma “big-big prolactin”<sup>5</sup>. In particolare, si è in presenza di una macroprolattinemia se la percentuale delle forme di prolattina con peso maggiore ai 100 kDa risulta essere maggiore al 30%–60%<sup>31</sup>.

Sebbene la maggior parte dei pazienti con macroprolattinemia sia asintomatica, una minima parte manifesta una sintomatologia compatibile con un’iperprolattinemia vera, quale galattorrea (20% dei pazienti) ed oligo-/amenorrea (45%), verosimilmente per una dissociazione intermittente della prolattina dagli anticorpi<sup>33</sup>.

Le linee guida sulla diagnosi ed il trattamento dell’iperprolattinemia, infatti, suggeriscono di effettuare una ricerca della macroprolattinemia nei soggetti con iperprolattinemia ma asintomatici<sup>5</sup>.

La presenza di macroprolattinemia andrebbe sospettata anche in presenza di reperti radiologici o risposta al trattamento non congrui ai livelli di prolattina del paziente.<sup>32</sup>

Vi sono differenti metodi di laboratorio per l’identificazione della macroprolattinemia:

- la cromatografia per gel filtrazione (GFC) è considerata il gold standard per il dosaggio della macroprolattina, tuttavia è una tecnica dispendiosa in termini di tempo e costi, pertanto non routinariamente applicabile;
- il metodo di precipitazione con polietilenglicole (PEG) è un approccio semplice, rapido ed economico: il campione ematico viene incubato con un 25% di PEG e poi centrifugato. Questo determina una precipitazione dei complessi di macroprolattina eventualmente presenti. A seguire viene effettuato il dosaggio della prolattina sul surnatante contenente la prolattina non precipitata e sul siero non trattato, così da poter effettuare un confronto tra i due.

Una percentuale di “recupero” della prolattina (ovvero la prolattina dosata dal surnatante, recuperato dopo precipitazione con PEG) inferiore al 40% rispetto al campione non trattato è considerata indicativa di macroprolattinemia.

Tuttavia, la tecnica di precipitazione con PEG è gravata da una specificità subottimale con possibilità di falsi positivi: infatti, una certa quantità di prolattina monomerica può co-precipitare con le immunoglobuline, causando così una diagnosi errata di macroprolattinemia. Ciò si può verificare più probabilmente in presenza di ipergammaglobulinemia (ad esempio in pazienti con una gammopatia monoclonale)<sup>34</sup>.

## 1.2 Hook effect

Una seconda interferenza analitica rilevante è il "**hook effect**": nei macroadenomi di dimensioni  $\geq 3$  cm, la saturazione dei siti anticorpali del dosaggio immunometrico può produrre valori di PRL falsamente normali o lievemente elevati ( $\leq 250$  ng/mL), mascherando una vera iperprolattinemia severa; in questi casi è mandatoria la ridiluizione del campione 1:100 per smascherare il fenomeno.<sup>7</sup>

## 1.3 Curva della prolattina dopo inserzione di agocannula

Nei casi in cui l'iperprolattinemia riscontrata è lieve e senza corrispettivo clinico è indicato ripetere il dosaggio ad intervalli di 15-20 minuti dopo il posizionamento di un'agocannula<sup>5</sup>. Questo viene fatto allo scopo di smascherare le iperprolattinemie secondarie a stress da venipuntura: da uno studio retrospettivo su 42 pazienti sottoposti a dosaggio della prolattina dopo 0-60-120 minuti dall'inserzione dell'agocannula, il 28,6% dei pazienti mostrava una normalizzazione della prolattina<sup>35</sup>.

I pazienti che meno probabilmente otterranno una normalizzazione della prolattina dopo inserzione di agocannula sono coloro che presentano valori superiori a 5 ULN o valori di prolattina ottenuti in condizione di riposo maggiori di 2,4 ULN<sup>36</sup>.

### ***Step 2 – Esclusione dell'iperprolattinemia fisiologica***

In presenza di una donna in età fertile con iperprolattinemia è mandatorio indagare un possibile stato di gravidanza.<sup>7</sup>

La prolattina inoltre può essere ritrovata alta in periodi di intenso esercizio fisico o dopo l'atto sessuale. In quest'ultimo caso si osserva un primo picco immediato ed una seconda elevazione osservata nel giorno successivo, quale sorta di "effetto memoria"<sup>37</sup>.

### ***Step 3 – Ricerca delle cause secondarie***

Escluse le interferenze analitiche e le cause fisiologiche, l'iter prosegue con la ricerca sistematica di cause secondarie di iperprolattinemia organica o farmacologica.

Le principali cause da escludere sono: **ipotiroidismo primario** (TRH elevato stimola le cellule lattotrope; utile il dosaggio di TSH e fT4), **insufficienza renale cronica** (per la ridotta clearance della PRL), **insufficienza epatica**, e **farmaci** (antipsicotici, metoclopramide, antidepressivi triciclici, oppioidi, estrogeni ad alte dosi).

Sebbene non esistano dei cut-off assoluti, l'entità dell'iperprolattinemia può orientare sulla causa sottostante. Per valori fino a 200 µg/l qualsiasi causa di iperprolattinemia è plausibile<sup>11</sup>, mentre valori maggiori di 250 µg/l sono altamente suggestivi di prolattinoma<sup>5</sup>, tenendo conto, però, che alcuni tipi di farmaci (es. Risperidone, Metoclopramide) possono determinare valori maggiori 200 µg/l. Una prolattinemia maggiore di 500 µg/l, invece, è diagnostica di prolattinoma<sup>5</sup>.

### ***Step 4 – Imaging sellare***

In presenza di iperprolattinemia confermata e persistente, dopo esclusione delle cause precedenti, è indicata la **RM ipofisaria con e senza gadolinio** come metodica di scelta per la valutazione morfologica della regione sellare e parasellare<sup>5,7</sup>

La RM consente di differenziare microadenomi (<10 mm) da macroadenomi ( $\geq$ 10 mm), di valutare l'estensione soprasellare, l'invasione del seno cavernoso secondo la *classificazione di Knosp*<sup>38</sup> e l'eventuale compressione del chiasma ottico.

I prolattinomi si presentano tipicamente (80% dei casi) iperintensi in T2<sup>39</sup>. Caratteristiche che possono associarsi ad una resistenza alla terapia con dopamino-agonisti sono nell'uomo l'evidenza di un adenoma eterogeneamente iperintenso in T2 (indice di necrosi ed emorragia contestuali)<sup>40</sup> e nella donna l'ipointensità in T2<sup>41</sup>.

Un' aumento dell'intensità in T2 rispetto al basale, invece, si osserva in corso di terapia farmacologica con dopamino-agonisti.<sup>7</sup>

Come per qualsiasi altro PitNET, la caratterizzazione dell'estensione del prolattinoma si basa sulla classificazione Knosp<sup>42</sup>. Considerando come punti di riferimento tre linee, una mediale al seno cavernoso, una passante per le sezioni dell'arteria carotide interna ed una laterale al seno cavernoso si classifica l'estensione dell'adenoma in (Figura 5):

grado 0: il tumore rimane mediale alla tangente mediale.

grado 1: il tumore si estende tra la tangente mediale e la linea intercarotidea.

grado 2: il tumore si estende tra la linea intercarotidea e la tangente laterale.

grado 3: il tumore si estende lateralmente alla tangente laterale.

- 3A: sopra l'arteria carotide interna intracavernosa nel compartimento del seno cavernoso superiore
- 3B: sotto l'arteria carotide interna intracavernosa nel compartimento del seno cavernoso inferiore

grado 4: rivestimento completo dell'arteria carotide interna intracavernosa

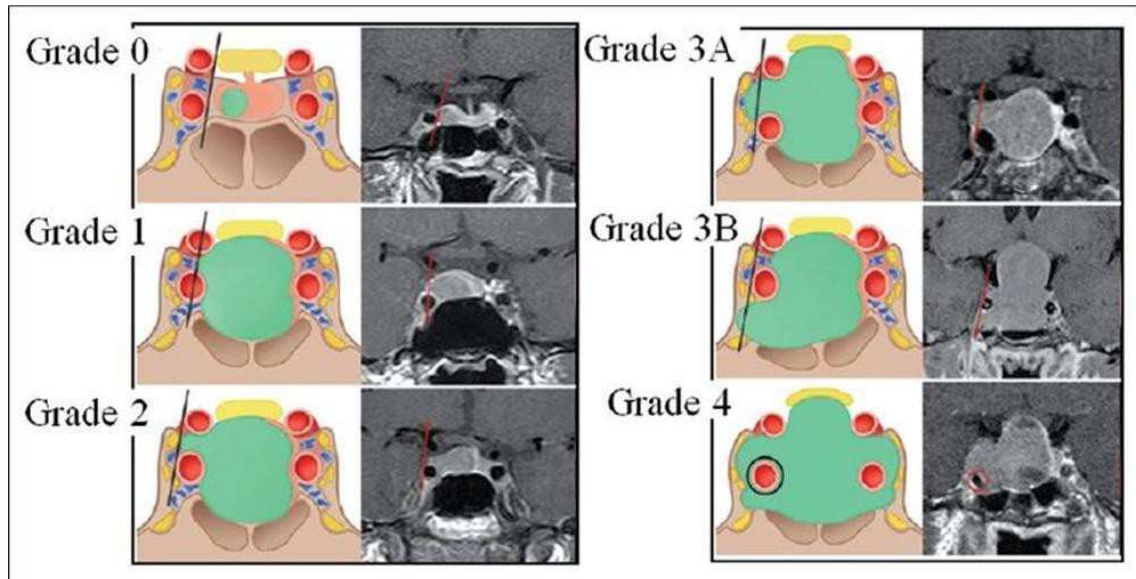


Figura 5: Classificazione Knosp <sup>42</sup>

L'imaging è indicato anche quando l'iperprolattinemia è di entità lieve e non ha causa apparente, poiché la probabilità di riscontrare un adenoma ipofisario è del 50–60% nei casi di iperprolattinemia persistente <sup>43</sup>.

### ***Step 5 – Studio delle complicanze***

Una volta confermata la diagnosi eziologica, l'iter si completa con la valutazione delle complicanze sistemiche. <sup>44</sup>

In presenza di macroadenoma o compressione chiasmatica sospetta, è obbligatoria la **valutazione neuro-oftalmologica** con campimetria formale per rilevare deficit del campo visivo <sup>44</sup>

La valutazione della **funzionalità ipofisaria residua** (asse gonadotropo, corticotropo, tireotropo e somatotropo) è indicata nei macroadenomi, nei quali l'ipopituitarismo è frequente. <sup>7</sup>

Dato l'ipogonadismo ipogonadotropo indotto dall'iperprolattinemia, è raccomandata la **densitometria ossea (MOC-DXA)** per la quantificazione dell'eventuale riduzione della massa ossea, soprattutto nei pazienti con iperprolattinemia <sup>7</sup>

## **Trattamento iperprolattinemia**

### ***Gestione dell'iperprolattinemia nei prolattinomi***

#### **TRATTAMENTO CON DOPAMINO-AGONISTA (CABERGOLINA)**

La gestione dell'iperprolattinemia da prolattinoma è centrata sull'utilizzo dei farmaci **agonisti dopaminergici (DA)** e, tra questi, la più utilizzata per efficacia e tollerabilità è la **cabergolina**. Altri farmaci utilizzabili sono la bromocriptina e la quinagolide (quest'ultimo non disponibile in Italia).

L'obiettivo principale della terapia è il ripristino della funzione gonadica/fertilità e, nei macroadenomi, la riduzione della massa con protezione della funzione visiva. <sup>7</sup>

L'indicazione alla terapia farmacologica dipende da dimensioni tumorali, sintomi e rischio di complicanze, distinguendo chiaramente micro- e macroprolattinomi.

Nei microprolattinomi, l'obiettivo primario è il controllo della sindrome da iperprolattinemia (amenorrea/oligomenorrea, galattorrea, infertilità, disfunzione sessuale) mediante la normalizzazione della PRL e il ripristino dell'asse gonadico, con riduzione/risoluzione del microadenoma quando possibile. Una quota di pazienti con microadenoma, iperprolattinemia lieve e sintomi minimi può essere anche seguita senza terapia immediata, dato che la storia naturale tende spesso alla stabilità e la progressione a macroadenoma è rara <sup>5,11,21</sup>.

Nei macroprolattinomi, oltre alla normalizzazione della PRL e al recupero gonadico, gli obiettivi diventano prioritariamente "tumor-directed": riduzione rapida del volume, risoluzione/ prevenzione della compressione chiasmatica e dell'ipopituitarismo da massa. Sarà, quindi, necessario un monitoraggio clinico-strumentale più stretto e la terapia con cabergolina viene indicata anche in assenza di sintomi gonadici, se vi è rischio compressivo o di invasività. <sup>5,7,11</sup>

Le linee guida raccomandano il trattamento farmacologico dei prolattinomi nelle seguenti condizioni<sup>5,7</sup>

-in tutti i macroadenomi:

- in particolare per quelli di grado  $K_{nosp} \geq 2$  il trattamento farmacologico risulta di prima linea. Per i prolattinomi giganti la terapia farmacologica è indicata in prima linea anche in presenza di sintomatologia neurologica poiché in questi casi la terapia farmacologica mostra spesso una buona efficacia in tempi rapidi, mentre la chirurgia presenta un maggior rischio di morbidità<sup>7</sup>;
- per i prolattinomi totalmente resecabili ( $K_{nosp} \leq 1$ ), prima di cominciare la terapia farmacologica va discussa con il paziente anche l'opportunità di una chirurgia transfenoidale, che potrebbe essere risolutiva ed evitare al paziente la necessità di una terapia farmacologica a lungo termine.<sup>7</sup>

-nei microadenomi sintomatici: in caso di microprolattinoma associato ad amenorrea è suggerito il trattamento con cabergolina o, in alternativa, per le donne che non hanno desiderio di gravidanza, con estroprogestinici. Anche in questo caso andrà valutata con il paziente la possibilità di un'adenomectomia risolutiva.<sup>7</sup>

Non vi è, invece, indicazione al trattamento dei microadenomi asintomatici, in quanto la loro probabilità di crescita dimensionale è bassa. Diverse serie di pazienti con microprolattinomi sottoposti ad esclusivo atteggiamento osservazionale hanno evidenziato un rischio di progressione a macroadenoma in 10 anni di circa il 7%.<sup>21</sup> In alcuni casi è stata anche descritta una remissione spontanea o guarigione dopo trattamento farmacologico intermittente.<sup>11</sup>

#### Emivita ed effetti collaterali della terapia con dopamino-agonista

La lunga emivita della cabergolina (65 ore), ne consente una somministrazione bi-settimanale favorendo una migliore aderenza terapeutica rispetto alla bromocriptina, che necessita di essere somministrata con uno schema frazionato 2-3 volte al giorno.<sup>7</sup>

In più, la cabergolina presenta un miglior profilo in termini di effetti collaterali<sup>7</sup>: tra quelli più comuni si riconoscono nausea/vomito, vertigini, ipotensione ortostatica, cefalea, sonnolenza e stipsi. Questi di solito sono lievi, autolimitanti e non compromettono la compliance terapeutica.

L'assunzione della cabergolina prima del sonno o al pasto può migliorarne la tollerabilità e, in caso di importante intolleranza, si potrà tentare lo switch ad un altro dopamino-agonista o valutare un approccio chirurgico.

Più raramente, soprattutto in caso di utilizzo di dosi di cabergolina superiori a 3 mg/settimana, la terapia potrebbe indurre problematiche neuropsichiatriche quali cambiamenti di umore, gambling, comportamento aggressivo ed ipersessualità, in particolare negli uomini.<sup>45</sup>. La comparsa di questi disturbi pone l'indicazione alla sospensione o quanto meno alla riduzione della dose del dopamino-agonista; a tal proposito è utile sottoporre al paziente questionari per lo screening di eventuali cambiamenti psicologici quali il Questionario sulla salute del paziente <sup>46</sup> e la Barratt Impulsiveness Scale <sup>7</sup>.

Inoltre, in corso di terapia con dopamino-agonista si possono verificare due complicanze connesse allo shrinkage dell'adenoma:

- la fistola liquorale, che si verifica di rado, soprattutto nei pazienti con macroprolattinomi invasivi e si presenta con rinoliquorrea. Il trattamento può essere osservazionale in caso di modesta rinoliquorrea, altrimenti la risoluzione è chirurgica (90% dei casi).
- l'apoplezia dell'adenoma, che può comportare problematiche visive acute.

#### Casi particolari

Vi sono casi particolari per cui la terapia farmacologica deve essere modificata e gli effetti collaterali da attenzionare, legati a quest'ultima, sono diversi da quelli precedentemente citati:

-Nei pazienti con Parkinson, usualmente trattati con dosi ben superiori a quelle utilizzate per i prolattinomi (almeno 3 mg/die), la terapia con cabergolina si associa ad un rischio di insufficienza valvolare cardiaca da moderata a severa.<sup>47</sup>.

Seppur dagli studi condotti nell'ambito dei prolattinomi non sia stato osservato un rischio significativo di patologia valvolare<sup>48 49 50,51</sup>, in caso di necessità di dosi di cabergolina superiori a 2 mg/settimana è indicato un monitoraggio ecocardiografico ogni 2-3 anni; per terapie di 1-2 mg/settimana è invece utile una valutazione ecocardiografica dopo 5-6 anni. La necessità di un monitoraggio ecocardiografico per dosi di cabergolina minori è dibattuta, ma è sicuramente indicata una valutazione in caso di segni clinici di insufficienza valvolare.<sup>7</sup>

#### -Nelle donne in post-menopausa

L'obiettivo del trattamento in menopausa è esclusivamente il controllo della crescita dimensionale in caso di macroadenoma e mai la normalizzazione della prolattina. Pertanto, attualmente non vi è indicazione al trattamento in menopausa dei microadenomi, che, peraltro, possono mostrare una normalizzazione spontanea dell'iperprolattinemia nel 45% dei casi una volta insorto lo stato menopausale<sup>52</sup>. Nella popolazione femminile, il ripristino dell'ovulazione e della fertilità si può verificare anche prima della completa normalizzazione dei valori di prolattina e si può incorrere in una gravidanza anche prima della ricomparsa del flusso mestruale.<sup>7</sup>

Considerata la potenziale interferenza della cabergolina sugli outcomes gestazionali, che ne impone la sospensione appena accertato lo stato di gravidanza, è consigliabile praticare contraccezione con metodi di barriera prima del ripristino di due o tre flussi mestruali spontanei. Questo permette di etichettare l'amenorrea non come una mancata risposta alla terapia con cabergolina, ma come espressione di una gravidanza intercorrente<sup>53</sup>.

#### Outcome e valutazione della risposta alla terapia

La cabergolina si imposta tipicamente con titolazione graduale fino alla dose minima efficace ed è, poi, necessaria una rivalutazione precoce della risposta biochimica e radiologica.

Infatti, la Pituitary Society evidenzia come la *mancata risposta "favorevole"* al trattamento nei primi 3-6 mesi, predice una probabilità più bassa di controllo di malattia successivo e definisce il concetto di *"resistenza alla terapia"* come mancata

normalizzazione della PRL e/o mancata riduzione dimensionale clinicamente rilevante ( $\approx \geq 30\%$  del diametro massimo), nonostante dosi standard del farmaco (fino a ~2 mg/settimana) per  $\geq 6$  mesi.<sup>7</sup>

In tali casi si raccomanda di ottimizzare l'aderenza alla terapia e di aumentare la dose, fino alla massima tollerata, prima di considerare strategie alternative (chirurgia/RT nei casi selezionati).<sup>7</sup>

Infine, si parla di *prolattinoma "aggressivo"* in presenza di un adenoma invasivo a rapida crescita, o comunque con un aumento dimensionale significativo, nonostante la terapia farmacologica utilizzata al massimo dosaggio tollerabile.<sup>7</sup> In questi casi un debulking chirurgico è mandatorio e, alla valutazione istologica, un indice proliferativo Ki-67  $\geq 3\%$  predice un comportamento aggressivo del macroprolattinoma<sup>54</sup>. L'approccio terapeutico sarà quindi multimodale e prevede oltre al debulking chirurgico, una terapia con dopamino-agonista alla massima dose tollerata, la radioterapia e trattamenti antiproliferativi che possono arrivare alla vera e propria chemioterapia con temozolomide.

Le linee guida e i consensus supportano la strategia di mantenere la minima dose efficace e considerare, in pazienti selezionati e con follow-up affidabile, una tapering/possibile sospensione dopo un periodo di controllo stabile, sapendo che la recidiva biochimica è relativamente frequente e richiede monitoraggio<sup>7</sup>

## **APPROCCIO CHIRURGICO: ADENOMECTOMIA TRANS-SFENOIDALE**

La chirurgia trans-sfenoidale come trattamento di prima linea nell'iperprolattinemia da prolattinoma non è l'approccio standard "di default", ma è appropriata in una quota selezionata di pazienti, soprattutto quando esiste un'elevata probabilità di resezione completa con intento curativo e/o quando il rischio-beneficio della terapia cronica con dopamino-agonisti è sfavorevole.

La linea guida dell'Endocrine Society (2011) mantiene la gerarchia classica "farmaco-prima scelta, chirurgia seconda linea", riservando l'intervento principalmente a intolleranza o resistenza alla terapia dopamino-agonista e ai casi con necessità di

decompressione per compromissione neuro-oftalmologica non controllabile rapidamente con terapia medica<sup>5</sup>.

Tuttavia, il Consensus Statement della Pituitary Society (2023) e il Position statement AME/ICCE (2022) riconoscono esplicitamente un'evoluzione del paradigma: nei microprolattinomi e nei macroprolattinomi non invasivi (in particolare senza invasione del seno cavernoso e con lesione ben circoscritta) la chirurgia può essere proposta anche upfront come alternativa ragionevole, nel contesto di un centro ad alto volume e dopo decisione condivisa, perché in questi sottogruppi i tassi di remissione biochimica postoperatoria sono elevati e la morbilità è contenuta<sup>7,44</sup>

In sintesi, le indicazioni pratiche alla chirurgia in prima linea oggi si concentrano su:

(1) microprolattinoma o macroprolattinoma ben circoscritto/non invasivo con alta probabilità di resezione radicale e preferenza del paziente per una strategia potenzialmente curativa rispetto a terapia medica prolungata<sup>7,44</sup>

(2) situazioni in cui si vuole evitare o minimizzare l'esposizione a dopamino-agonisti per problematiche di tollerabilità/aderenza o per scelta informata, anticipando l'opzione chirurgica in centri esperti (concetto enfatizzato nel consenso Pituitary Society 2023)<sup>7</sup>

(3) nei casi con compromissione visiva o effetto massa quando la risposta al trattamento medico non avviene entro 2 settimane di terapia con cabergolina<sup>44</sup>

(4) macroprolattinoma invasivo in una donna in età fertile con desiderio di gravidanza. In questo caso va considerata l'opzione di un debulking chirurgico per ridurre il rischio di successiva crescita sintomatica dell'adenoma in corso di gestazione dal 21% al 4,7%<sup>7</sup>

Dopo chirurgia effettuata da un neurochirurgo esperto, si assiste ad una normalizzazione della prolattina nel 93% dei microprolattinomi e 75% dei macroprolattinomi<sup>55</sup>. Tuttavia, dalla revisione della letteratura effettuata dalla Pituitary Society considerando una popolazione non selezionata di micro- e macro-prolattinomi, sono emersi tassi di successo inferiori, pari a 82% per i microadenomi e 44% per i macroadenomi<sup>7</sup>

Predittori negativi di una remissione post-chirurgica sono: l'estensione soprasellare dell'adenoma, valori preoperatori di prolattina elevati ed il sesso maschile.<sup>7</sup> Per quanto

riguarda, invece, l'iperprolattinemia, questa presenta un tasso di recidiva che spazia dal 10% circa per i microadenomi al 25% per i macroadenomi<sup>7</sup>

Le possibili complicanze dell'intervento chirurgico sono lo sviluppo di ipopituitarismo anteriore e posteriore (deficit di ormone antidiuretico o diabete insipido), la sovrainfezione e la fistola liquorale<sup>56</sup>.

Dopo la chirurgia una prima valutazione RM ipofisaria andrebbe eseguita a 3-6 mesi. A seguire, in caso di adenomi solo parzialmente asportati e resistenti alla terapia farmacologica è indicato un follow-up RM con cadenza ogni 6-12 mesi, mentre per gli adenomi completamente asportati la rivalutazione RM sarà necessaria solo in caso di recidiva di iperprolattinemia o comparsa di alterazioni campimetriche o cefalea<sup>7</sup>

#### TERAPIA SOSTITUTIVA GONADICA

Nonostante la terapia con dopamino-agonista sia spesso sufficiente per ripristinare l'eugonadismo, una terapia sostitutiva gonadica può rendersi necessaria nel caso in cui vi fosse un prolattinoma resistente o una persistenza dell'ipogonadismo nonostante la normalizzazione della prolattina<sup>44</sup>.

L'ipogonadismo secondario all'iperprolattinemia si associa ad una riduzione della BMD<sup>57</sup> e ad un'aumentata mortalità da cause cardiovascolari in entrambi i sessi<sup>58</sup>.

In generale, i microadenomi non mostrano una tendenza alla crescita dimensionale durante la terapia estroprogestinica, anche in assenza di concomitante terapia con dopamino-agonista. Non esistendo studi randomizzati controllati sugli effetti della terapia estrogenica sulla crescita dell'adenoma, questo assunto è tratto principalmente da studi osservazionali<sup>59</sup>.

Alla luce di tali dati, nelle donne con microprolattinoma non desiderose di gravidanza è possibile intraprendere una terapia estroprogestinica in alternativa a quella con dopamino-agonista<sup>5,44</sup>.

Per quanto riguarda i macroprolattinomi, invece, il rischio connesso ad una potenziale crescita tumorale va tenuto presente, poiché gli estrogeni possono ridurre l'efficacia del

dopamino-agonista sulla massa adenomatosa. Pertanto, in queste pazienti la terapia estroprogestinica sostitutiva va ponderata caso per caso, mantenendo uno stretto monitoraggio della prolattina e delle dimensioni dell'adenoma<sup>44</sup>

La terapia estroprogestinica può essere effettuata anche a scopo esclusivamente contraccettivo nelle pazienti in cui il ciclo mestruale è stato ripristinato dalla terapia con dopamino-agonista. In questo caso può essere effettuata in sicurezza sia nei micro- che nei macro-prolattinomi che hanno mostrato una precedente buona risposta alla terapia con cabergolina<sup>44</sup>

Negli uomini il ripristino dell'eugonadismo spesso richiede molti anni ed in una cospicua percentuale di casi (74% da uno studio retrospettivo con follow-up di 2 anni) ciò non avviene anche a fronte di avvenuta normalizzazione della prolattina<sup>60</sup>.

Nonostante il testosterone somministrato possa essere aromatizzato e contribuire all'incremento dei valori di estrogeni, tale evenienza non sembra impattare sul rischio di resistenza alla terapia con dopamino-agonista o sulla crescita adenomatosa<sup>61</sup>; pertanto negli uomini con buona risposta biochimica e strumentale, ma ipogonadismo persistente, è indicata la terapia sostitutiva. Le tempistiche dell'inizio della terapia con testosterone sono variabili sulla base del quadro clinico ma, in generale, è consigliata precocemente già dopo 3-6 mesi di terapia con dopamino-agonista.

## ALTRE TERAPIE

La terapia con **bromocriptina**, altro dopamino-agonista diffusamente utilizzato in passato, attualmente non è più indicata in prima linea. Le dosi standard di terapia con la bromocriptina sono di 2,5-15 mg al giorno suddivisi in due o tre somministrazioni. L'efficacia in termini di risposta biochimico-dimensionale è inferiore rispetto alla cabergolina: infatti, il tasso di resistenza in corso di bromocriptina si attesta sul 25% ed è stato descritto uno shrinkage tumorale solo in due terzi dei casi.<sup>62</sup>

La **radioterapia** è una opzione terapeutica di terza linea, da riservare ai prolattinomi maligni, aggressivi o resistenti con residuo post-chirurgico non resecabile o controindicazioni alla chirurgia. Essa consente una lenta normalizzazione della prolattina

(nell'arco dei successivi 20 anni) in circa un terzo dei casi. Quali effetti collaterali si annoverano l'ipopituitarismo e, raramente, il danno ai nervi cranici o la formazione di secondi tumori. Gli effetti collaterali insorgono anni dopo la terapia, per cui sarà fondamentale un follow-up a lungo termine.<sup>63</sup>

La chemioterapia con **temozolomide** è indicata nei pazienti con macroadenomi aggressivi non responsivi a tutte le altre opzioni terapeutiche o per i prolattinomi maligni. Essa consente almeno una parziale remissione in circa il 40% dei pazienti con macroadenomi aggressivi<sup>64</sup>. D'altra parte, il trattamento dei prolattinomi maligni risulta ostico e la sopravvivenza stimata è di un anno<sup>5</sup>

Altre terapie recentemente studiate per i prolattinomi maligni sono l'**immunoterapia** con ipilimumab e nivolumab; **terapie target** con bevacizumab, lapatinib e **modulatori del recettore estrogenico** come il tamoxifene<sup>7</sup>

#### FOLLOW-UP DURANTE IL TRATTAMENTO

Dopo l'inizio della terapia è raccomandato il monitoraggio biochimico e strumentale del quadro con:

- dosaggio periodico della prolattinemia
  - in tutti i prolattinomi ad 1 mese dall'inizio della terapia<sup>5</sup>;
  - nel caso di macroadenomi invasivi il monitoraggio dovrà essere più stretto, con rivalutazione settimanale/mensile per i primi 3 mesi<sup>44</sup>;
- ripetizione di una RM ipofisaria con gadolinio
  - entro 1 anno in caso di microadenoma<sup>5</sup>;
  - a 3 mesi dall'inizio dalla terapia in caso di macroadenoma<sup>5</sup>;
  - successivamente ogni 6-12 mesi nel caso dei responders e ogni 3-6 mesi nei pazienti resistenti<sup>44</sup>;
  - indipendentemente dal timing, in caso di comparsa di nuovi sintomi neurologici (es. cefalea, deficit campimetrici, rinoliquorrea)<sup>5,44</sup>.

- monitoraggio periodico delle complicanze:
  - campo visivo: non necessario nei microadenomi; da effettuare per i macroadenomi a rischio di coinvolgimento del chiasma ottico mantenendo tempistiche analoghe al follow-up con RM ipofisaria. Anche questo da eseguire prontamente in caso di comparsa di nuovi sintomi neurologici<sup>5,44</sup>;
  - funzione antero-ipofisaria complessiva e densitometria ossea sulla scorta dell'andamento del quadro clinico.<sup>5,44</sup>

Se durante il monitoraggio si osserva un incremento dell' IGF-1, dovrà essere esclusa un'ipersecrezione di GH; riscontro possibile in caso di adenoma con co-secrezione di GH. Si utilizza l'Oral Glucose Tolerance Test (OGTT) 75 g in wash-out farmacologico da dopamino-agonisti di almeno 4 settimane.<sup>7</sup>

#### TRATTAMENTO IPERPROLATTINEMIA IN GRAVIDANZA

È possibile che in alcuni casi lo stato di gravidanza migliori l'iperprolattinemia, infatti a volte i valori di prolattina post-partum sono migliori di quelli ante-partum ed occasionalmente sono del tutto normalizzati.<sup>65</sup>

Per quanto riguarda la crescita dimensionale dell'adenoma bisogna considerare alcune premesse:

- in adenomi andati precedentemente incontro a shrinkage, una volta sospesa la terapia con dopamino-agonista potrebbe esserci una recidiva della crescita dimensionale<sup>66</sup>;
- in corso di gravidanza, la fisiologica iperplasia lattotropa ed il conseguente incremento delle dimensioni ipofisarie potrebbe dislocare l'adenoma in sede extrasellare<sup>5</sup>;
- l'iperestrogenismo potrebbe costituire uno stimolo, oltre che per le cellule lattotrope sane, anche per quelle adenomatose<sup>67</sup>.

Di fatto il rischio stimato per un microprolattinoma di andare incontro ad una crescita sintomatica in corso di gravidanza è basso (2,6%)<sup>68</sup> e, sostanzialmente analoga, è la probabilità di incremento dimensionale per i macroadenomi precedentemente trattati con chirurgia o radioterapia (2,8%)<sup>69</sup>.

Differente è, invece, l'andamento dei macroprolattinomi non sottoposti a precedente terapia chirurgica o radiante: questi presentano un rischio di crescita sintomatica nel 31% dei casi<sup>68</sup> e se durante la gravidanza in una portatrice di macroprolattinoma compaiono cefalea e/o difetti campimetrici sarà mandatorio eseguire in urgenza una RM ipofisaria senza mezzo di contrasto. Proprio per la significatività di questo rischio, in caso di macroadenomi non andati incontro a shrinkage in pazienti in età fertile dovrebbe essere discussa con la paziente la possibilità di un intervento chirurgico prima di cercare una gravidanza, bilanciando tra il rischio di crescita tumorale in corso di gestazione ed il rischio di ipogonadismo iatrogeno post-chirurgico che richiederebbe il ricorso a tecniche di riproduzione assistita.<sup>5</sup>

Secondo le attuali linee guida la **terapia con dopamino-agonisti**, farmaci in grado di attraversare la placenta, **va sospesa non appena noto lo stato di gravidanza**, ad eccezione di selezionati casi di macroadenomi invasivi a rischio di coinvolgimento del chiasma ottico.<sup>5</sup> L'indicazione alla sospensione della terapia deriva da un bilancio tra il rischio di danni fetali ed il rischio connesso ad un'eventuale crescita dell'adenoma, che, solitamente, è a favore del primo.<sup>5</sup>

Dai report su 6000 gravidanze ottenute in donne in terapia con bromocriptina si è osservato che questa non aumenta l'incidenza di malformazioni congenite o aborti, né effetti dannosi a lungo termine durante l'età infantile<sup>69</sup>. A riguardo dei possibili effetti della cabergolina in gravidanza ci sono meno dati di letteratura, ma anche questa non sembra comportare particolari danni: in uno studio prospettico su 80 gravidanze in cui la cabergolina veniva sospesa alla 5<sup>a</sup> settimana gestazionale, non vi era evidenza di effetti fetali connessi alla terapia.<sup>70</sup>

Durante la gravidanza non vi è alcuna indicazione al monitoraggio della prolattinemia in quanto questa non riflette l'andamento di malattia.<sup>5</sup>

Per quanto riguarda il monitoraggio dell'imaging sellare in corso di gravidanza, per i microadenomi e per i macroadenomi intrasellari la RM ipofisaria dovrà essere effettuata solo in caso di sospetto clinico di crescita dell'adenoma, ad esempio per comparsa o peggioramento di difetti campimetrici e/o cefalea<sup>5</sup>. I microadenomi potranno essere seguiti clinicamente con cadenza trimestrale mentre per i macroadenomi non sottoposti a precedente chirurgia sarà necessaria una valutazione clinica più frequente ed un controllo trimestrale del campo visivo<sup>5</sup>.

Se durante il follow-up in gravidanza si verifica una crescita sintomatica del prolattinoma vi è indicazione a riprendere la terapia con dopamino-agonista.<sup>5</sup>

In caso di necessità di terapia farmacologica in gravidanza, la **bromocriptina è storicamente il dopamino-agonista di scelta** poiché il suo utilizzo è supportato da una letteratura più robusta. Negli ultimi anni, tuttavia, stanno aumentando i dati di sicurezza relativi alla cabergolina e, ad oggi, molti centri preferiscono evitare lo switch alla bromocriptina, mantenendo la cabergolina al minimo dosaggio efficace.<sup>7</sup>

La terapia chirurgica risulta di seconda scelta, in caso di resistenza al trattamento farmacologico.<sup>5</sup> L'allattamento non è controindicato se non vi sono state complicanze legate al prolattinoma in corso di gravidanza che abbiano richiesto reintroduzione del dopamino-agonista. A distanza di 3-6 mesi dal termine dell'allattamento è indicato un nuovo dosaggio della prolattina e, nei macroadenomi, una nuova RM ipofisaria.<sup>44</sup>

### ***Gestione iperprolattinemia da farmaci***

In caso di iperprolattinemia da farmaci asintomatica non c'è indicazione al trattamento<sup>5</sup>; in presenza, invece, di complicanze di malattia si possono considerare tre strategie:

1. **modifica del farmaco antipsicotico**: se possibile, il cambio terapeutico rappresenta l'opzione di scelta nel management delle iperprolattinemie iatrogene, in particolare in caso di effetti collaterali sessuali manifesti. Alcuni studi hanno anche dimostrato effetti migliorativi con l'aggiunta in terapia dell'**aripiprazolo**, parziale agonista D2, alla terapia antipsicotica di base<sup>71</sup>;

2. **terapia ormonale sostitutiva:** la terapia con estrogeni nelle donne e testosterone nell'uomo rappresenta una valida opzione nel caso non fosse possibile uno switch dell'antipsicotico e sia presente un ipogonadismo<sup>5</sup>, ma non potrà essere l'opzione di scelta in caso di desiderio di fertilità o galattorrea importante;
3. **terapia con dopamino-agonisti:** i risultati dei report sull'utilizzo della bromocriptina e della cabergolina nelle iperprolattinemie iatrogene ed in pazienti con prolattinoma e concomitante patologia psichiatrica sono discordanti.<sup>8</sup> In generale, tale opzione andrebbe considerata come ultima scelta ed effettuata con cautela in quanto i dopamino-agonisti potrebbero esacerbare la patologia psichiatrica di base.<sup>5</sup>

Alla terapia con dopamino-agonista, da effettuare alla minor dose efficace, sarà essenziale affiancare uno stretto monitoraggio psichiatrico.<sup>5</sup> Le dosi di attacco di cabergolina suggerite sono di 0,25 mg per 2 volte alla settimana.<sup>8</sup>

# OBIETTIVI

## Premesse

L'iperprolattinemia è una condizione con una prevalenza nella popolazione generale di 94:100.000 donne e 20: 100.000 uomini.<sup>72</sup> e l'ipogonadismo che ne consegue comporta un impatto significativo in termini di fertilità, comorbidità cardiovascolari ed osteometaboliche in entrambi i sessi.<sup>6</sup>

Le correlazioni molecolari più "specifiche" e riproducibili tra prolattina e disfunzione endoteliale sono quelle tra il recettore della prolattina (PRLR) e la segnalazione JAK2/STAT5-ERK<sup>73,74</sup> e, soprattutto, l'effetto della PRL sull'asse PI3K-Akt-eNOS con riduzione di NO<sup>75</sup>.

Gli attuali dati in letteratura sui pazienti con iperprolattinemia da prolattinoma, suggeriscono un possibile fenotipo cardiometabolico sfavorevole e segnali di danno vascolare subclinico, con particolare attenzione alla carotide (cIMT); tuttavia, la forza dell'evidenza resta limitata perché molti studi sono trasversali, con campioni ridotti e con importanti confondenti come ipogonadismo, BMI, comorbidità, esposizione a dopamino-agonisti.<sup>76 77</sup>

## Scopo dello studio

L'obiettivo di questo studio è valutare se l'iperprolattinemia sia associata a un profilo cardiometabolico sfavorevole e a segni di disfunzione endoteliale, esplorando, quindi, un possibile legame tra alterazione ormonale e rischio cardiovascolare precoce.

Lo studio confronta in modo sistematico parametri metabolici e misure strumentali di funzione endoteliale tra pazienti con iperprolattinemia e soggetti sani. Lo scopo finale è verificare l'esistenza e l'entità di tale correlazione, contribuendo a chiarire se l'iperprolattinemia possa rappresentare un determinante di rischio cardiometabolico e

vascolare, utile per una più accurata stratificazione clinica e per l'impostazione di eventuali strategie di prevenzione e follow-up.

## **MATERIALI E METODI**

### **Disegno dello studio**

Il presente lavoro è uno studio trasversale condotto su un gruppo di pazienti con diagnosi confermata di iperprolattinemia vera, regolarmente seguiti c/o la SOD Clinica di Endocrinologia e Malattie del Metabolismo dell'Azienda Ospedaliero Universitaria delle Marche, e da un gruppo di controllo costituito da volontari sani.

### **Pazienti e metodi**

#### **Reclutamento e selezione dei pazienti**

Ai fini dello studio sono stati reclutati 40 soggetti di cui 20 volontari sani e 20 con iperprolattinemia. Entrambi i gruppi di pazienti sono stati reclutati su base volontaria per partecipare allo studio tramite colloquio telefonico.

I nominativi dei pazienti con diagnosi di iperprolattinemia sono stati estrapolati dalle cartelle cliniche ambulatoriali della SOD Clinica di Endocrinologia e Malattie del Metabolismo.

#### **Raccolta dell'anamnesi e dei parametri antropometrici clinici**

Tramite la raccolta anamnestica (anamnesi fisiologica, familiare, patologica prossima e remota, farmacologica) e la revisione della documentazione clinica dei pazienti, è stata ricostruita la loro storia di malattia, focalizzando l'attenzione sul controllo farmacologico dell'iperprolattinemia nel tempo, ove possibile recuperare tali informazioni.

È stato, infatti, indagato per ogni paziente:

- la data di diagnosi di iperprolattinemia vera
- la dimensione dell'adenoma ipofisario attuale e alla diagnosi
- l'utilizzo della Cabergolina per il trattamento, l'aderenza a quest'ultima e il dosaggio del farmaco

Allo stesso modo, per i soggetti appartenenti al gruppo di controllo, è stata raccolta l'anamnesi farmacologica, fisiologica, familiare, patologica remota e prossima, con particolare attenzione ad eventuali alterazioni del profilo metabolico, già in trattamento farmacologico.

Sono, quindi, stati raccolti per ogni soggetto i dati antropometrici di peso (Kg), altezza (cm), body mass index (BMI (Kg/m<sup>2</sup>)), circonferenza vita (WC (cm)) e pressione arteriosa sistolica (PAS) e diastolica (PAD, mmHg).

### **Parametri biochimici**

Per ognuno dei 40 soggetti reclutati nello studio sono stati analizzati i principali indici laboratoristici disponibili, sulla base degli esami ematici recenti forniti da tutti i partecipanti.

In particolare, per la valutazione del profilo metabolico e del rischio cardiovascolare, sono stati raccolti i valori del colesterolo totale, delle frazioni HDL e LDL, dei trigliceridi e della glicemia.

Parallelamente, per la caratterizzazione dello stato infiammatorio sistemico sono stati considerati VES e proteina C-reattiva (PCR/CRP).

Infine, nei 20 soggetti con diagnosi di iperprolattinemia, in relazione all'asse ipofisario e alla patologia di interesse, sono stati registrati i livelli di PRL attuale e il valore di PRL alla diagnosi, così da consentire un confronto tra la condizione iniziale ed il quadro biochimico più recente e descrivere l'evoluzione nel tempo del dato ormonale.

## **Parametri strumentali**

Nei 40 pazienti reclutati sono stati raccolti parametri vascolari mediante l'esecuzione dell'eco-color-Doppler dei tronchi sovra-aortici.

L'esame ecografico è stato finalizzato alla determinazione delle velocità di picco sistolico (PSV), a quello di fine diastole (EDV) e all'indice di resistività (RI) in ciascun distretto carotideo di interesse:

- carotide comune (CCA) (valutata in tre tratti riportati successivamente come ACC1,2 e 3 procedendo in senso craniale)
- bulbo carotideo
- carotide interna (ICA)
- carotide esterna (ECA)

Le misurazioni di PSV ed EDV, infatti, rappresentano i principali parametri emodinamici utilizzati per la stima non invasiva della stenosi carotidea secondo criteri validati (es. incremento progressivo delle velocità in caso di stenosi significativa).<sup>78</sup>

Infine, è stato calcolato bilateralmente "l'intima-media thickness" carotideo (cIMT) come indice strutturale di rimodellamento arterioso e marker di danno vascolare subclinico.

Per ciascun parametro è stata considerata la media dei valori ottenuti a destra e sinistra.

## **Analisi statistica**

L'analisi statistica è stata effettuata con il software Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 26.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Le variabili continue sono state sottoposte, qualora non risultasse evidente dalla rappresentazione grafica mediante istogramma e/o grafico di normalità, a test di normalità di Shapiro-Wilk. In caso di normalità, le distribuzioni sono state descritte in termini di media e di deviazione standard; altrimenti, sono state utilizzate la mediana e lo scarto interquartile. Il confronto tra due gruppi è stato effettuato, in caso di normalità, mediante t-test per campioni indipendenti, mentre in caso di distribuzioni non normali è stato utilizzato il test U di Mann-Whitney; in caso di confronto tra 3 o più gruppi, sono stati usati il test ANOVA o il test di Kruskal-Wallis (con successivo confronto usando il test di Mann-Whitney e appropriata correzione utilizzando il metodo di Bonferroni). Le correlazioni bivariate

sono state indagate mediante test di Pearson o test di Spearman (scelti sulla base della normalità o meno della distribuzione). L'analisi multivariabile è stata condotta usando le funzioni di regressione multipla lineare. Il limite di significatività statistica è stato posto a 0,05.

## RISULTATI

Nel presente studio sono stati arruolati complessivamente 40 soggetti, di cui 20 pazienti con iperprolattinemia (12 femmine e 8 maschi) e 20 volontari sani (11 femmine e 9 maschi), con caratteristiche sovrapponibili per età e peso corporeo.

Sono stati confrontati, tra i due gruppi, diversi parametri antropometrici e metabolici e, come si evince dalla Tabella 1, non sono emerse differenze statisticamente significative per la maggior parte delle variabili considerate ad eccezione del colesterolo HDL e della pressione arteriosa, risultati inferiori nei soggetti con iperprolattinemia rispetto ai controlli sani.

<b>Parametro</b>	<b>IperPRL (n=20)</b>	<b>Volontari sani (n=20)</b>	<b><i>p-value</i></b>
Età (anni)	47,5 ± 14,2	54,8 ± 15,4	n.s.
Peso (kg)	75,5 ± 20,8	71,8 ± 10,1	n.s.
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	26,0 ± 6,7	25,0 ± 3,0	n.s.
WC (cm)	96,8 ± 19,5	94,4 ± 9,0	n.s.
Colesterolo totale (mg/dl)	180,7 ± 39,3	184,5 ± 33,4	n.s.
HDL-C (mg/dl)	57,5 ± 10,7	70,7 ± 16,7	<b>0,005</b>
LDL-C (mg/dl)	105,5 ± 33,3	103,8 ± 27,2	n.s.

Trigliceridi (mg/dl)	87,6 ± 28,5	75,8 ± 32,0	n.s.
Glicemia (mg/dl)	87,4 ± 12,1	89,8 ± 7,6	n.s.
Pressione sistolica (mmHg)	115,3 ± 11,2	124 ± 7,4	<b>0,006</b>
Pressione diastolica (mmHg)	74,3 ± 9,2	81,8 ± 8,8	<b>0,012</b>
PCR (mg/l)	0,1 (0,1-0,3)	0,1 (0,1-0,3)	n.s.
VES (mm/h)	13 (4,5-88,0)	10 (3,0-18,0)	
<b><i>I dati sono presentati con media ± DS, mediana (IQR) e n (%)</i></b>			

*Tabella 1: caratteristiche dei soggetti arruolati*

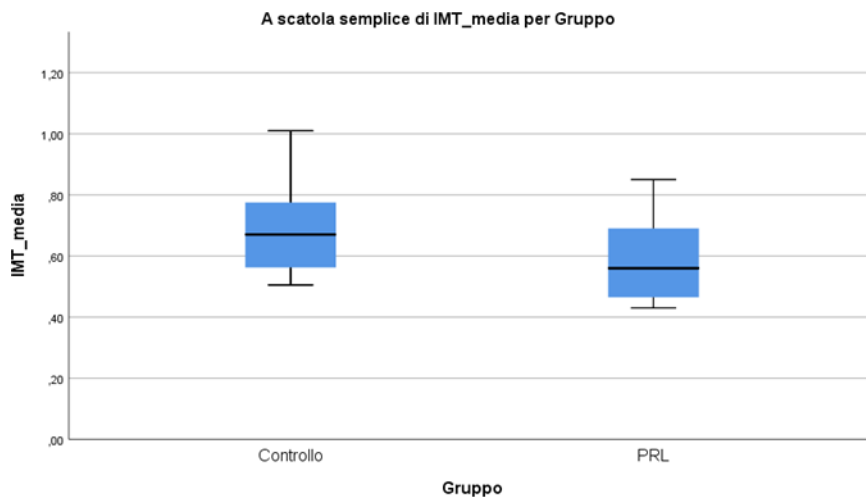
Nella tabella 2, invece, sono stati confrontati i parametri ottenuti dall'eco-color-Doppler carotideo tra il gruppo di soggetti sani e il gruppo di pazienti con iperprolattinemia.

Dall'analisi statistica è emerso che i soggetti sani presentavano un'IMT media significativamente più elevata rispetto ai soggetti con iperprolattinemia; inoltre, mostravano un'EDV significativamente inferiore nel tratto intermedio della carotide comune e un indice di resistività significativamente più alto a livello della carotide esterna.

<b>Parametro</b>	<b>IperPRL (n=20)</b>	<b>Volontari sani (n=20)</b>	<b><i>p-value</i></b>
IMT media (mm)	0,6 ± 0,1	0,7 ± 0,1	<b>0,035</b>
ACC1 media PSV	70,6 ± 19,9	67,2 ± 12,3	n.s.
ACC2 media PSV	68,7 ± 17,1	61,7 ± 12,9	n.s.
ACC3 media PSV	64,3 ± 17,2	60,8 ± 14,9	n.s.

ACC1 media EDV	15,9 ± 6,1	13,1 ± 3,4	n.s.
ACC2 media EDV	17,5 ± 5,9	14,2 ± 3,9	<b>0,046</b>
ACC3 media EDV	18,3 ± 6,1	15,1 ± 4,0	n.s.
BULBO media PSV	52,2 ± 12,3	54,1 ± 14,3	n.s.
BULBO media EDV	12,3 ± 4,6	13,0 ± 4,5	n.s.
ACE media PSV	60,1 ± 10,8	65,4 ± 15,5	n.s.
ACE media EDV	12,2 ± 4,2	10,2 ± 4,1	n.s.
ACI media PSV	64,6 ± 12,8	64,2 ± 15,9	n.s.
ACI media EDV	21,3 ± 7,4	21,1 ± 7,6	n.s.
ACC1 RI	0,77 ± 0,05	0,80 ± 0,05	n.s.
ACC2 RI	0,74 ± 0,05	0,77 ± 0,04	n.s.
ACC3 RI	0,72 ± 0,04	0,75 ± 0,05	n.s.
BULBO RI	0,80 ± 0,05	0,75 ± 0,05	n.s.
ACE RI	0,80 ± 0,05	0,84 ± 0,05	<b>0,006</b>
ACI RI	0,67 ± 0,10	0,68 ± 0,08	n.s.
<b><i>I dati sono presentati con media ± DS, mediana (IQR) e n (%)</i></b>			

*Tabella 2: dati eco-doppler soggetti sani vs soggetti con iperprolattinemia*



*Grafico 1: Confronto spessore IMT tra gruppo di controllo e gruppo con iperprolattinemia*

Nella tabella 3, gli stessi dati ottenuti all'eco-Doppler carotideo già presenti nella Tabella 2, sono stati analizzati considerando il genere come variabile di stratificazione.

In particolare, i parametri Doppler sono stati confrontati tra uomini sani e uomini con iperprolattinemia e, separatamente, tra donne sane e donne con iperprolattinemia, al fine di valutare eventuali differenze intra-genere attribuibili alla condizione di iperprolattinemia e ridurre l'effetto confondente delle note differenze sesso-correlate nelle caratteristiche vascolari e aterosclerotiche.<sup>79</sup>

Da questo confronto è emerso che non vi sono differenze statisticamente significative delle misure ottenute all'eco-Doppler tra i soggetti sani e con iperprolattinemia di sesso maschile. Mentre, per quanto riguarda i soggetti di sesso femminile, sono state evidenziate delle differenze significative tra il gruppo di controllo e il gruppo di donne con iperprolattinemia: in particolare, nelle donne appartenenti al gruppo di controllo si osserva un aumento statisticamente significativo dell'IMT e, parallelamente, un incremento significativo dell'RI a livello del terzo tratto della carotide comune.

	UOMINI			DONNE		
Parametro	iperPRL (n=8)	Volontari sani (n=9)	<i>p</i> <i>val</i> <i>ue</i>	iperPRL (n=12)	Volontari sani (n=11)	<i>p</i> <i>value</i>
<b>IMT media (mm)</b>	0,7 ± 0,2	0,7 ± 0,2	n.s.	0,5 ± 0,1	0,7 ± 0,1	<b>0,016</b>
<b>ACC1 media PSV</b>	67,4 (59,6 -89,6)	73,4 (61,9 -78,4)	n.s.	65,4 (50,4 - 78,4)	61,5 (55,2 - 73,7)	n.s.
<b>ACC2 media PSV</b>	62,3 (59-81)	66,9 (58,4-79,6)	n.s.	64,8 (57,5-72,7)	53,7 (49,5-66,1)	n.s.
<b>ACC3 media PSV</b>	61,3 (55,7-65,6)	61,3 (58,6-78,6)	n.s.	16,0 (11,4-19,0)	51,4 (42,3-68,4)	n.s.
<b>ACC1 media EDV</b>	14,6 ± 4,3	13,1 ± 2,0	n.s.	16,7 ± 7,0	13,1 ± 4,3	n.s.
<b>ACC2 media EDV</b>	16,7 ± 4,2	14,8 ± 4,1	n.s.	18,0 ± 6,9	13,7 ± 3,7	n.s.
<b>ACC3 media EDV</b>	17,3± 5,5	15,6 ± 3,1	n.s.	18,7 ± 6,6	14,6 ± 4,6	n.s.
<b>BULBO media PSV</b>	49,0 (38,3-62,4)	47,6 (40-69,6)	n.s.	52,7 (41,8-61,8)	57,0 (42,8-60,2)	n.s.
<b>BULBO media EDV</b>	10,0 ± 4,0	13,5 ± 5,7	n.s.	14,1 ± 4,3	12,5 ± 3,1	n.s.
<b>ACE media PSV</b>	60,9 (47,9-68,1)	67,9 (46,1-78,0)	n.s.	60,5 (57,2-68,0)	61,6 (56,2-76,7)	n.s.
<b>ACE media EDV</b>	11,3 ± 3,6	9,7 ± 3,5	n.s.	12,8 ± 4,5	10,6 ± 4,6	n.s.
<b>ACI media PSV</b>	61,9 (54,1-76,7)	62,0 (52,7-72,9)	n.s.	66,2 (51-74,3)	65,3 (47,1-77,3)	n.s.

<b>ACI media EDV</b>	19,2 ± 10,6	19,8 ± 6,8	n.s.	22,7 ± 4,3	22,1 ± 8,4	n.s.
<b>ACC1 RI</b>	0,80 ± 0,06	0,81 ± 0,05	n.s.	0,76 ± 0,04	0,79 ± 0,06	n.s.
<b>ACC2 RI</b>	0,76 ± 0,06	0,78 ± 0,05	n.s.	0,74 ± 0,04	0,76 ± 0,04	n.s.
<b>ACC3 RI</b>	0,74 ± 0,06	0,76 ± 0,06	n.s.	0,71 ± 0,03	0,74 ± 0,03	<b>0,049</b>
<b>BULBO RI</b>	0,80 ± 0,07	0,73 ± 0,15	n.s.	0,73 ± 0,08	0,76 ± 0,05	n.s.
<b>ACE RI</b>	0,80 ± 0,05	0,85 ± 0,04	n.s.	0,80 ± 0,05	0,84 ± 0,06	n.s.
<b>ACI RI</b>	0,70 ± 0,12	0,69 ± 0,07	n.s.	0,64 ± 0,07	0,67 ± 0,09	n.s.

*Tabella 3: confronto dati eco-doppler tra soggetti di sesso femminile e maschile*

### **Analisi bivariata di correlazione**

Dall'analisi bivariata di correlazione condotta su tutte le variabili raccolte sono emerse alcune correlazioni statisticamente significative riportate di seguito:

- Et : correlata positivamente con peso ( $r = 0,605^*$ ), con BMI ( $r = 0,587^{**}$ ), con WC ( $r = 0,718^*$ ) e con IMT carotidea ( $r = 0,671^{**}$ )
- PRL attuale: correlata positivamente con peso ( $r = 0,624^*$ ), con BMI ( $r = 0,488^*$ ), con WC ( $r = 0,485^*$ ) e con gli anni dalla diagnosi di iperprolattinemia ( $r = 0,509^*$ )
- Dose settimanale di cabergolina: correlata negativamente con la glicemia ( $r = -0,873^*$ ) e positivamente con HDL ( $r = 0,739^{**}$ )
- PSV dell'ACE correlata positivamente con il colesterolo totale ( $r = 0,496^*$ ), con la pressione diastolica ( $r = 0,522^*$ ) e con HDL ( $r = 0,660^{**}$ ).
- EDV dell'ACE: correlata positivamente con LDL ( $r = 0,473^*$ )
- RI del bulbo: correlato positivamente con glicemia ( $r = 0,702^*$ )

- RI dell'ACE: correlato positivamente con PRL alla diagnosi ( $r = 0,590^*$ )
- RI dell'ACI: correlato positivamente con glicemia ( $r = 0,719^*$ )

*\* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,001$*

## **Analisi multivariabile**

È stata eseguita un'analisi multivariabile includendo tutti i parametri raccolti nello studio, utilizzando il modello  $R^2$ ; in tale contesto sono stati considerati separatamente due outcome (variabili dipendenti), l'IMT e il valore di HDL.

Quando l'IMT è stato impostato come variabile dipendente, è emersa un'associazione statisticamente significativa con l'età, indicando che, a parità delle altre co-variate incluse nel modello, all'aumentare dell'età tende ad aumentare anche l'IMT (relazione positiva).

Quando invece le HDL sono state considerate come variabile dipendente, è stata osservata una correlazione positiva sia con la dose settimanale di cabergolina sia con gli anni trascorsi dalla diagnosi di iperprolattinemia: questo indica perciò che, a parità degli altri fattori del modello, valori più elevati di dose settimanale di cabergolina e una maggiore durata di malattia/tempo dalla diagnosi si associano a valori mediamente più alti di HDL.

	<b>Dipendente: IMT</b>		<b>Dipendente: HDL</b>
<b>COSTANTE</b>	<b><math>R^2 = 0,657</math></b>	<b>COSTANTE</b>	<b><math>R^2 = 0,924</math></b>
<b>Età</b>	<b>0,007</b> (0,004-0,009) ***	<b>Età</b>	-0,131 (-0,426-0,163) n.s.
<b>Gruppo</b>	-0,021 (-0,097-0,054) n.s.	<b>Dose di terapia (a settimana)</b>	<b>4,315</b> (1,091-7,538) *
<b>Sesso</b>	0,013 (-0,060-0,085) n.s.	<b>Sesso</b>	7,311 (-4,701-19,323) n.s.

<b>BMI (kg/ m<sup>2</sup>)</b>	-0,001 (-0,020-0,018) n.s.	<b>BMI (kg/ m<sup>2</sup>)</b>	0,284 (-1,323-1,891) n.s.
<b>WC (cm)</b>	-0,002 (-0,008-0,005) n.s.	<b>WC (cm)</b>	-0,871 (-1,679- -0,063) n.s.
<b>HDL-C (mg/dl)</b>	0,000 (-0,002-0,000) n.s.	<b>Anni dalla diagnosi</b>	<b>0,760</b> (0,094-1,425) *
<b>LDL-C (mg/dl)</b>	-0,001 (-0,002-0,000) n.s.		
<b>Pressione sistolica (mmHg)</b>	0,001 (-0,005-0,007) n.s.		
<b>Pressione diastolica (mmHg)</b>	0,000 (-0,006-0,007) n.s.		
<b>*p&lt;0,05; **p&lt;0,001; ***p&lt;0,0001</b>			

*Tabella 5: analisi multivariabile*

## DISCUSSIONE

Come si evince dai risultati riportati, nello studio che abbiamo condotto, lo spessore dell'intima-media carotidea (IMT) risulta minore nei soggetti con iperprolattinemia ( $0,6 \pm 0,1$ cm) rispetto ai soggetti appartenenti al gruppo di controllo ( $0,7 \pm 0,1$  cm) con un p value di 0,035.

Nel nostro campione, analogamente a quanto osservato per l'IMT, anche alcuni parametri emodinamici Doppler sono risultati "paradossalmente" più favorevoli nel gruppo con iperprolattinemia: i soggetti appartenenti al gruppo di controllo, infatti, mostravano valori inferiori di EDV nel tratto intermedio della carotide comune e più elevati di RI della carotide esterna. Lo stesso quadro è stato osservabile anche quando abbiamo preso in considerazione il genere come criterio di stratificazione: le donne appartenenti al gruppo

di controllo mostravano un'IMT e l'RI a livello del terzo tratto della carotide comune maggiore rispetto alle donne con iperprolattinemia.

Questi dati sono in apparente controtendenza rispetto a quanto riportato in letteratura; in particolare, Jiang et al. hanno valutato pazienti con prolattinoma non trattato (dopo almeno 6 mesi senza agonisti dopaminergici) e hanno osservato, rispetto a 60 controlli sani, un quadro coerente di danno vascolare subclinico con l'IMT significativamente aumentato in tutti i segmenti carotideo-esplorati, con un IMT medio di  $0,54 \pm 0,06$  cm vs  $0,44 \pm 0,05$  cm nei controlli (tutti  $p < 0,0001$ )<sup>80</sup>. In tale studio, infatti, Jiang propone che l'iperprolattinemia non trattata possa contribuire all'aumento dell'IMT direttamente e/o indirettamente attraverso insulino-resistenza, infiammazione di basso grado e disfunzione endoteliale, coerentemente con il fatto che nel loro campione i pazienti presentavano, rispetto ai controlli, valori maggiori di trigliceridi, HOMA-IR, hsCRP e fibrinogeno e un profilo apo-lipoproteico più aterogeno.

A questo proposito, un punto di forza del nostro studio è rappresentato dalla buona comparabilità tra i due gruppi analizzati: questi risultano sovrapponibili per età, per i principali parametri clinici e biochimici e, soprattutto, l'intera coorte (inclusi i soggetti con iperprolattinemia) è caratterizzata da una bassa prevalenza di comorbidità vascolari clinicamente rilevanti. Questo ci ha permesso di interpretare i risultati in un contesto di prevenzione primaria e di focalizzare l'analisi su possibili associazioni precoci tra il controllo della prolattina con terapia dopaminergica e alcuni indicatori biochimici.

Alla luce di ciò, la discrepanza tra i nostri risultati e quelli di Jiang e collaboratori può essere spiegata in modo plausibile considerando una differenza fondamentale: nella popolazione da noi studiata l'iperprolattinemia era stabilmente controllata e i pazienti erano tutti, mediamente da 10 anni, in terapia con cabergolina, mentre nello studio di Jiang et al. i soggetti erano espressamente non trattati e quindi esposti a livelli elevati di PRL e alle conseguenze metabolico-vascolari che ne derivano<sup>80</sup>.

È verosimile, quindi, che la normalizzazione della prolattina e il trattamento prolungato abbiano attenuato ed invertito quei meccanismi associati all'incremento dell'IMT descritti in precedenza, riducendo nel tempo l'infiammazione e la disfunzione endoteliale. Il punto centrale del nostro lavoro, infatti, riguarda l'evidenza che la dose settimanale di

cabergolina è risultato essere correlata positivamente a un profilo metabolico più favorevole, ovvero ad un aumento delle HDL e ad una riduzione della glicemia. Questo supporta l'ipotesi che la cabergolina, oltre a normalizzare la prolattina, possa esercitare un effetto "cardiometabolico" e quindi indirettamente vaso-protettivo, contribuendo a spiegare perché i nostri pazienti, stabilmente trattati, mostrino marker vascolari più favorevoli rispetto a quanto osservato in casistiche di soggetti non trattati.

Tale ipotesi è coerente con la letteratura presente: dati sperimentali e clinici indicano che la terapia con agonisti dopaminergici, nei pazienti con prolattinoma, può accompagnarsi al miglioramento dei marker cardiometabolici e vascolari, ad una riduzione dell'IMT<sup>81</sup>, della glicemia a digiuno e dei marker di attivazione endoteliale (ICAM-1/VCAM-1).<sup>82</sup>Anche la review di Lamos et al. riassume come l'agonismo dopaminergico sia associato a miglioramenti glicemici e, in alcuni contesti, a un profilo cardio-metabolico più favorevole, includendo anche dati, seppur limitati, sulla riduzione della glicemia in pazienti con diabete tipo 2 che hanno fatto uso di cabergolina.<sup>83</sup>

Coerentemente, il fatto che nel nostro studio la cabergolina si associ a HDL più alte è in linea con l'idea che l'assetto lipidico e la sensibilità insulinica possano migliorare nel tempo sotto dopamino-agonisti, e che questi cambiamenti possano riflettersi in un rallentamento del danno endoteliale e aterosclerotico. Questa lettura è ulteriormente rafforzata dalla nostra analisi multivariata, nella quale, avendo posto come variabile dipendente il valore delle HDL, è emersa una correlazione positiva con gli anni dalla diagnosi di prolattinoma e, di conseguenza, con gli anni di esposizione al trattamento con cabergolina.

In questa prospettiva, il nostro riscontro di un'IMT minore nel gruppo di pazienti con iperprolattinemia non nega necessariamente l'associazione fra l'iperprolattinemia e l'aumentato rimodellamento intimale, ma suggerisce che il controllo terapeutico (con prolattina in range o prossima al range) possa modificare significativamente il profilo di rischio cardio-vascolare, rendendo non direttamente confrontabili popolazioni con iperprolattinemia non controllata rispetto a quelle con iperprolattinemia trattata e stabilizzata.

Nel nostro studio, infatti, l'IMT carotideo è risultato correlato positivamente soprattutto con l'età dei pazienti, più che con la presenza di iperprolattinemia in sé; questo è coerente

con l'interpretazione che, in una popolazione in cui l'iperprolattinemia è cronicamente controllata, il principale driver del rimodellamento intimale tenda a riallinearsi ai determinanti "classici" dell'aterosclerosi, primo fra tutti l'invecchiamento.

Tuttavia, nonostante i risultati nel complesso favorevoli osservati nel nostro campione, ci siamo interrogati sulla reale sostenibilità nel lungo periodo di un possibile "effetto protettivo" della cabergolina. Infatti, la letteratura suggerisce che il rischio cardiometabolico possa aumentare anche nella condizione opposta, ovvero nell'ipoprolattinemia: nello studio di Krysiak *et al.* condotto su donne giovani cronicamente trattate con cabergolina, la condizione di ipoprolattinemia iatrogena (PRL <5 ng/mL) si associava a un profilo significativamente più sfavorevole (maggiore glicemia post-carico e HbA1c, trigliceridi, uricemia, hsCRP e fibrinogeno; riduzione di HDL e della sensibilità insulinica). Tali alterazioni non erano presenti quando la prolattina veniva mantenuta nel range fisiologico e risultavano reversibili dopo riduzione della dose con normalizzazione della PRL.<sup>84</sup>

Questo dato supporta un modello "a U" in cui la cabergolina può essere vantaggiosa finché conduce a eu-prolattinemia, ma un eccesso di soppressione della PRL, specie in terapie prolungate, potrebbe paradossalmente introdurre nuovi determinanti di rischio metabolico, infiammatorio e, quindi, endoteliale.

In secondo luogo, va considerato che la cabergolina, soprattutto con esposizioni prolungate e/o cumulative più elevate, è stata associata a alterazioni valvolari fibrotiche (valvulopatia tipo "farmaco-indotta"), plausibilmente mediate dall'attivazione dei recettori serotoninergici 5-HT<sub>2B</sub> con proliferazione fibroblastica. Pur essendo questo un rischio molto più documentato a dosi elevate, come quelle usate per trattare la malattia di Parkinson, rappresenta un potenziale limite biologico alla "protezione" cardiovascolare del farmaco e motiva l'attenzione clinica e strumentale nel follow-up dei pazienti che ne fanno uso.<sup>7,85</sup>

Il principale limite del nostro studio, oltre alla numerosità campionaria relativamente ridotta (40 pazienti), è la sua natura cross-sectional, che non consente di descrivere l'evoluzione temporale degli effetti della cabergolina sul profilo cardiometabolico e sui marker vascolari.

In particolare, l'osservazione di associazioni favorevoli (es. HDL più elevate e glicemia più bassa in relazione alla dose e alla durata di trattamento) non permette di stabilire se tali effetti siano stabili nel lungo termine, se presentino un "plateau" o se possano invertirsi oltre una certa soglia di esposizione cumulativa. Le evidenze disponibili suggeriscono un potenziale equilibrio dinamico tra benefici e rischi legati al farmaco, rendendo non definibile, in un disegno trasversale come quello del nostro studio, fino a quando il trattamento possa essere interpretato come favorevole e protettivo sul piano cardiovascolare.<sup>7,86</sup>

## CONCLUSIONI

In conclusione, questo studio non ha evidenziato una correlazione statisticamente significativa tra iperprolattinemia e peggioramento del profilo metabolico-endoteliale; riteniamo tuttavia che questo risultato sia verosimilmente legato alle caratteristiche della nostra coorte, composta interamente da pazienti in trattamento con cabergolina.

Pertanto, non escludiamo che l'iperprolattinemia non controllata possa contribuire al danno metabolico ed endoteliale ma, i nostri dati supportano l'ipotesi che un controllo adeguato della prolattina, ottenuto con terapia dopamino-agonista, possa attenuare tali effetti e, potenzialmente, associarsi a un miglioramento di alcuni parametri cardio-metabolici.

Tuttavia, rimane incerto il beneficio cardiovascolare, nel lungo termine, della cabergolina; motivo per cui saranno necessari studi prospettici longitudinali con un follow up clinico-metabolico ed ecocardiografico dei soggetti reclutati.

## BIBLIOGRAFIA

1. Conti, F. *Fisiologia Medica*. vol. 2 (Edi.Ermes, 2010).
2. Gardner, D. G. & Shoback, D. *Greenspan's Basic & Clinical Endocrinology*.
3. Dunlap, J. C. Molecular bases for circadian clocks. *Cell* **96**, 271–290 (1999).
4. Caldara, R. *et al.* Effect of dopamine infusion on gastric and pancreatic secretion and on gastrin release in man. *Gut* **19**, 724–728 (1978).
5. Melmed, S. *et al.* Diagnosis and Treatment of Hyperprolactinemia: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **96**, 273–288 (2011).
6. Colao, A. Pituitary tumours: the prolactinoma. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* **23**, 575–596 (2009).
7. Petersenn, S. *et al.* Diagnosis and management of prolactin-secreting pituitary adenomas: a Pituitary Society international Consensus Statement. *Nat. Rev. Endocrinol.* **19**, 722–740 (2023).
8. Saleem, M., Martin, H. & Coates, P. Prolactin Biology and Laboratory Measurement: An Update on Physiology and Current Analytical Issues. *Clin. Biochem. Rev.* **39**, 3–16 (2018).
9. Colao, A. *et al.* Increased prevalence of tricuspid regurgitation in patients with prolactinomas chronically treated with cabergoline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **93**, 3777–3784 (2008).
10. Delgrange, E., Trouillas, J., Maiter, D., Donckier, J. & Tourniaire, J. Sex-related difference in the growth of prolactinomas: a clinical and proliferation marker study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **82**, 2102–2107 (1997).
11. Serri, O., Chik, C. L., Ur, E. & Ezzat, S. Diagnosis and management of hyperprolactinemia. *CMAJ Can. Med. Assoc. J. J. Assoc. Medicale Can.* **169**, 575–581 (2003).
12. Melmed, S. *et al.* Clinical Biology of the Pituitary Adenoma. *Endocr. Rev.* **43**, 1003–1037 (2022).
13. Karavitaki, N. *et al.* Do the limits of serum prolactin in disconnection hyperprolactinaemia need re-definition? A study of 226 patients with histologically

- verified non-functioning pituitary macroadenoma. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* **65**, 524–529 (2006).
14. Cowden, E. A., Ratcliffe, W. A., Ratcliffe, J. G., Dobbie, J. W. & Kennedy, A. C. Hyperprolactinaemia in Renal Disease. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* **9**, 241–248 (1978).
  15. Ramirez, G., O’Neill, W. M., Bloomer, H. A. & Jubiz, W. Abnormalities in the regulation of prolactin in patients with chronic renal failure. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **45**, 658–661 (1977).
  16. Lim, V. S., Kathpalia, S. C. & Frohman, L. A. Hyperprolactinemia and Impaired Pituitary Response to Suppression and Stimulation in Chronic Renal Failure: Reversal after Transplantation\*. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **48**, 101–107 (1979).
  17. Delcour, C., Robin, G., Young, J. & Dewailly, D. PCOS and Hyperprolactinemia: what do we know in 2019? *Clin. Med. Insights Reprod. Health* **13**, 1179558119871921 (2019).
  18. Caldara, R. *et al.* Effect of dopamine infusion on gastric and pancreatic secretion and on gastrin release in man. *Gut* **19**, 724–728 (1978).
  19. Azziz, R. *et al.* Polycystic ovary syndrome. *Nat. Rev. Dis. Primer* **2**, 16057 (2016).
  20. Saleem, M., Martin, H. & Coates, P. Prolactin Biology and Laboratory Measurement: An Update on Physiology and Current Analytical Issues. *Clin. Biochem. Rev.* **39**, 3–16 (2018).
  21. Schlechte, J., Dolan, K., Sherman, B., Chapler, F. & Luciano, A. The natural history of untreated hyperprolactinemia: a prospective analysis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **68**, 412–418 (1989).
  22. Montgomery, J. *et al.* Prevalence of hyperprolactinemia in schizophrenia: association with typical and atypical antipsychotic treatment. *J. Clin. Psychiatry* **65**, 1491–1498 (2004).
  23. Melkersson, K. Differences in prolactin elevation and related symptoms of atypical antipsychotics in schizophrenic patients. *J. Clin. Psychiatry* **66**, 761–767 (2005).
  24. Saleem, M., Martin, H. & Coates, P. Prolactin Biology and Laboratory Measurement: An Update on Physiology and Current Analytical Issues. *Clin. Biochem. Rev.* **39**, 3–16 (2018).

25. Spitzer, M., Sajjad, R. & Benjamin, F. Pattern of development of hyperprolactinemia after initiation of haloperidol therapy. *Obstet. Gynecol.* **91**, 693–695 (1998).
26. Meltzer, H. Y. & Fang, V. S. Serum prolactin levels in schizophrenia--effect of antipsychotic drugs: a preliminary report. in *Hormones, behavior, and psychopathology* (Raven Press, New York, 1976).
27. Luciano, A. A., Sherman, B. M., Chapler, F. K., Hauser, K. S. & Wallace, R. B. Hyperprolactinemia and contraception: a prospective study. *Obstet. Gynecol.* **65**, 506–510 (1985).
28. Monaco, F. *Endocrinologia Clinica.* (2011).
29. Saleem, M., Martin, H. & Coates, P. Prolactin Biology and Laboratory Measurement: An Update on Physiology and Current Analytical Issues. *Clin. Biochem. Rev.* **39**, 3–16 (2018).
30. Dekkers, O. M., Romijn, J. A., de Boer, A. & Vandembroucke, J. P. The risk for breast cancer is not evidently increased in women with hyperprolactinemia. *Pituitary* **13**, 195–198 (2010).
31. Fahie-Wilson, M. N., John, R. & Ellis, A. R. Macroprolactin; high molecular mass forms of circulating prolactin. *Ann. Clin. Biochem.* **42**, 175–192 (2005).
32. Samson, S. L., Hamrahian, A. H., Ezzat, S., AACE Neuroendocrine and Pituitary Scientific Committee, & American College of Endocrinology (ACE). American association of clinical endocrinologists, American college of endocrinology disease state clinical review: clinical relevance of macroprolactin in the absence or presence of true hyperprolactinemia. *Endocr. Pract. Off. J. Am. Coll. Endocrinol. Am. Assoc. Clin. Endocrinol.* **21**, 1427–1435 (2015).
33. Lippi, G. & Plebani, M. Macroprolactin: searching for a needle in a haystack? *Clin. Chem. Lab. Med. CCLM* **54**, 519–522 (2016).
34. Ram, S., Harris, B., Fernando, J. J. R., Gama, R. & Fahie-Wilson, M. False-positive polyethylene glycol precipitation tests for macroprolactin due to increased serum globulins. *Ann. Clin. Biochem.* **45**, 256–259 (2008).
35. Almazrouei, R., Zaman, S., Wernig, F. & Meeran, K. Utility of Cannulated Prolactin to Exclude Stress Hyperprolactinemia in Patients with Persistent Mild

- Hyperprolactinemia. *Clin. Med. Insights Endocrinol. Diabetes* **14**, 11795514211025276 (2021).
36. (PDF) Italian Guidelines for the Management of Prolactinomas. *ResearchGate* <https://doi.org/10.2174/1871530323666230511104045> (2026)  
doi:10.2174/1871530323666230511104045.
37. Prolactin secretory rhythm in women: immediate and long-term alterations after sexual contact | Human Reproduction | Oxford Academic.  
<https://academic.oup.com/humrep/article-abstract/27/4/1139/680416?redirectedFrom=fulltext>.
38. Knosp, E., Steiner, E., Kitz, K. & Matula, C. Pituitary adenomas with invasion of the cavernous sinus space: a magnetic resonance imaging classification compared with surgical findings. *Neurosurgery* **33**, 610–617; discussion 617-618 (1993).
39. Hinojosa-Amaya, J. M., Varlamov, E. V., McCartney, S. & Fleseriu, M. Pituitary magnetic resonance imaging use in the posttreatment follow-up of secreting pituitary adenomas. in *Pituitary Tumors* 447–455 (Elsevier, 2021).  
doi:10.1016/B978-0-12-819949-7.00013-5.
40. Burlacu, M. C., Maiter, D., Duprez, T. & Delgrange, E. T2-weighted magnetic resonance imaging characterization of prolactinomas and association with their response to dopamine agonists. *Endocrine* **63**, 323–331 (2019).
41. Dogansen, S. C. *et al.* Clinicopathological significance of baseline T2-weighted signal intensity in functional pituitary adenomas. *Pituitary* **21**, 347–354 (2018).
42. Knosp, E., Steiner, E., Kitz, K. & Matula, C. Pituitary Adenomas with Invasion of the Cavernous Sinus Space: A Magnetic Resonance Imaging Classification Compared with Surgical Findings. *Neurosurgery* **33**, 610 (1993).
43. Glezer, A. & Bronstein, M. D. Approach to the Patient with Persistent Hyperprolactinemia and Negative Sellar Imaging. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **97**, 2211–2216 (2012).
44. Cozzi, R. *et al.* Italian Association of Clinical Endocrinologists (AME) and International Chapter of Clinical Endocrinology (ICCE). Position statement for clinical practice: prolactin-secreting tumors. *Eur. J. Endocrinol.* **186**, P1–P33 (2022).

45. De Sousa, S. M. C. *et al.* Impulse Control Disorders in Dopamine Agonist-Treated Hyperprolactinemia: Prevalence and Risk Factors. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **105**, dgz076 (2020).
46. Nagy, G., Mulchahey, J. J., Smyth, D. G. & Neill, J. D. The glycopeptide moiety of vasopressin-neurophysin precursor is neurohypophysial prolactin releasing factor. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **151**, 524–529 (1988).
47. Schade, R., Andersohn, F., Suissa, S., Haverkamp, W. & Garbe, E. Dopamine agonists and the risk of cardiac-valve regurgitation. *N. Engl. J. Med.* **356**, 29–38 (2007).
48. Bogazzi, F. *et al.* Treatment with low doses of cabergoline is not associated with increased prevalence of cardiac valve regurgitation in patients with hyperprolactinaemia. *Int. J. Clin. Pract.* **62**, 1864–1869 (2008).
49. Herring, N., Szmigielski, C., Becher, H., Karavitaki, N. & Wass, J. A. H. Valvular heart disease and the use of cabergoline for the treatment of prolactinoma. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* **70**, 104–108 (2009).
50. Kars, M. *et al.* Aortic valve calcification and mild tricuspid regurgitation but no clinical heart disease after 8 years of dopamine agonist therapy for prolactinoma. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **93**, 3348–3356 (2008).
51. Lancellotti, P. *et al.* Cabergoline and the risk of valvular lesions in endocrine disease. *Eur. J. Endocrinol.* **159**, 1–5 (2008).
52. Karunakaran, S., Page, R. C. & Wass, J. A. The effect of the menopause on prolactin levels in patients with hyperprolactinaemia. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* **54**, 295–300 (2001).
53. Molitch, M. E. Endocrinology in pregnancy: management of the pregnant patient with a prolactinoma. *Eur. J. Endocrinol.* **172**, R205-213 (2015).
54. Raverot, G. *et al.* Aggressive pituitary tumours and pituitary carcinomas. *Nat. Rev. Endocrinol.* **17**, 671–684 (2021).
55. Giese, S., Nasi-Kordhishti, I. & Honegger, J. Outcomes of Transsphenoidal Microsurgery for Prolactinomas - A Contemporary Series of 162 Cases. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes Off. J. Ger. Soc. Endocrinol. Ger. Diabetes Assoc.* **129**, 163–171 (2021).

56. Losa, M., Mortini, P., Barzaghi, R., Gioia, L. & Giovanelli, M. Surgical treatment of prolactin-secreting pituitary adenomas: early results and long-term outcome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **87**, 3180–3186 (2002).
57. Klibanski, A. *et al.* Decreased bone density in hyperprolactinemic women. *N. Engl. J. Med.* **303**, 1511–1514 (1980).
58. Jasim, S. *et al.* Mortality in adults with hypopituitarism: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine* **56**, 33–42 (2017).
59. Testa, G. *et al.* Two-year treatment with oral contraceptives in hyperprolactinemic patients. *Contraception* **58**, 69–73 (1998).
60. Sehemby, M. *et al.* Predictors of Chronic LH-Testosterone Axis Suppression in Male Macroprolactinomas With Normoprolactinemia on Cabergoline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **105**, dgaa650 (2020).
61. PRIOR, J. C., COX, T. A., FAIRHOLM, D., KOSTASHUK, E. & NUGENT, R. Testosterone-Related Exacerbation of a Prolactin-Producing Macroadenoma: Possible Role for Estrogen. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **64**, 391–394 (1987).
62. Verhelst, J. *et al.* Cabergoline in the treatment of hyperprolactinemia: a study in 455 patients. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **84**, 2518–2522 (1999).
63. Brada, M. & Jankowska, P. Radiotherapy for pituitary adenomas. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* **37**, 263–275, xi (2008).
64. McCormack, A. *et al.* Treatment of aggressive pituitary tumours and carcinomas: results of a European Society of Endocrinology (ESE) survey 2016. *Eur. J. Endocrinol.* **178**, 265–276 (2018).
65. Crosignani, P. G. *et al.* Long-term effects of time, medical treatment and pregnancy in 176 hyperprolactinemic women. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* **44**, 175–180 (1992).
66. Johnston, D. G. *et al.* Hyperprolactinemia. Long-term effects of bromocriptine. *Am. J. Med.* **75**, 868–874 (1983).
67. Heaney, A. P., Fernando, M. & Melmed, S. Functional role of estrogen in pituitary tumor pathogenesis. *J. Clin. Invest.* **109**, 277–283 (2002).
68. Gillam, M. P., Molitch, M. E., Lombardi, G. & Colao, A. Advances in the treatment of prolactinomas. *Endocr. Rev.* **27**, 485–534 (2006).

69. Molitch, M. E. Pituitary disorders during pregnancy. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* **35**, 99–116, vi (2006).
70. Ono, M. *et al.* Individualized high-dose cabergoline therapy for hyperprolactinemic infertility in women with micro- and macroprolactinomas. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **95**, 2672–2679 (2010).
71. Hoffer, Z. S., Roth, R. L. & Mathews, M. Evidence for the partial dopamine-receptor agonist aripiprazole as a first-line treatment of psychosis in patients with iatrogenic or tumorigenic hyperprolactinemia. *Psychosomatics* **50**, 317–324 (2009).
72. Kars, M. *et al.* Estimated age- and sex-specific incidence and prevalence of dopamine agonist-treated hyperprolactinemia. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **94**, 2729–2734 (2009).
73. Newey, P. J. *et al.* Mutant prolactin receptor and familial hyperprolactinemia. *N. Engl. J. Med.* **369**, 2012–2020 (2013).
74. Reuwer, A. Q. *et al.* Functional consequences of prolactin signalling in endothelial cells: a potential link with angiogenesis in pathophysiology? *J. Cell. Mol. Med.* **16**, 2035–2048 (2012).
75. Cheng, X. *et al.* Prolactin impairs erectile function via eNOS suppression independently of testosterone. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **504**, 117532 (2025).
76. Yazici, D., Sunbul, M., Yasar, M., Deyneli, O. & Yavuz, D. Is there an increased cardiovascular risk in patients with prolactinoma? A challenging question. *J. Clin. Ultrasound* **49**, 870–877 (2021).
77. Glezer, A., Santana, M. R., Bronstein, M. D., Donato, J. & Jallad, R. S. The interplay between prolactin and cardiovascular disease. *Front. Endocrinol.* **13**, 1018090 (2022).
78. Saba, L. *et al.* State-of-the-art CT and MR imaging and assessment of atherosclerotic carotid artery disease: standardization of scanning protocols and measurements-a consensus document by the European Society of Cardiovascular Radiology (ESCR). *Eur. Radiol.* **33**, 1063–1087 (2023).
79. van Dam-Nolen, D. H. K., van Egmond, N. C. M., Koudstaal, P. J., van der Lugt, A. & Bos, D. Sex Differences in Carotid Atherosclerosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke* **54**, 315–326 (2023).

80. Jiang, X.-B. *et al.* Increased carotid intima media thickness is associated with prolactin levels in subjects with untreated prolactinoma: a pilot study. *Pituitary* **17**, 232–239 (2014).
81. Glezer, A., Santana, M. R., Bronstein, M. D., Donato, J. & Jallad, R. S. The interplay between prolactin and cardiovascular disease. *Front. Endocrinol.* **13**, 1018090 (2022).
82. Baba, M. S. *et al.* Metabolic Abnormalities, Inflammatory Markers and Endothelial Dysfunction in Hyperprolactinemia due to Prolactinoma before and after Normalization of Serum Prolactin: A Prospective Case Control Study. *Indian J. Endocrinol. Metab.* **27**, 357–364 (2023).
83. Lamos, E. M., Levitt, D. L. & Munir, K. M. A review of dopamine agonist therapy in type 2 diabetes and effects on cardio-metabolic parameters. *Prim. Care Diabetes* **10**, 60–65 (2016).
84. Krysiak, R., Kowalcze, K. & Okopień, B. Cardiometabolic profile of young women with hypoprolactinemia. *Endocrine* **78**, 135–141 (2022).
85. Bhattacharyya, S., Schapira, A. H., Mikhailidis, D. P. & Davar, J. Drug-induced fibrotic valvular heart disease. *Lancet* **374**, 577–585 (2009).
86. Auriemma, R. S. *et al.* Approach to the Patient With Prolactinoma. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **108**, 2400–2423 (2023).

