

Revisão

Prolactina e metabolismo – uma perspetiva diferente de uma hormona multifuncional



Daniela Guelho^{a,*}, Leonor Gomes^a, Isabel Paiva^b e Francisco Carrilho^b

^a Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal

^b Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal

INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:

Recebido a 13 de novembro de 2014

Aceite a 24 de fevereiro de 2016

On-line a 10 de maio de 2016

Palavras-chave:

Prolactina

Metabolismo

Tecido adiposo

Obesidade

Diabetes

R E S U M O

Introdução: A prolactina apresenta características moleculares e fisiológicas únicas, que lhe permitem desempenhar inúmeras funções. Além do seu papel na lactação e na regulação da função reprodutiva, esta hormona influencia múltiplos processos biológicos e afeta diversos aspetos da homeostasia humana. Recentemente, tem vindo a atrair a atenção pelas suas propriedades no metabolismo energético.

Objetivos: Descrever o efeito da prolactina no metabolismo glucídico e no funcionamento do tecido adiposo.

Métodos: Pesquisa sistematizada na base de dados da PubMed, de artigos originais ou de revisões sistemáticas publicados até maio de 2014. Os termos de pesquisa utilizados foram: «prolactin», «metabolism», «adipose tissue», «obesity», «diabetes mellitus» e «dopamine».

Conclusões: A prolactina condiciona diversos aspetos chave da homeostasia energética. Esta hormona influencia a massa de células β , a sensibilidade à insulina e a estrutura e função dos adipócitos, através de efeitos autócrinos, parácrinos e endócrinos. Em condições patológicas, particularmente na presença de prolactinomas, a hiperprolactinemia parece contribuir para o desenvolvimento de patologias como a diabetes mellitus e a obesidade. A redução do tónus dopaminérgico, resultante de uma hiperprolactinemia mantida, representa a hipótese que, de forma mais consensual, permite integrar as alterações metabólicas descritas em doentes com prolactinomas. Nestes doentes, o tratamento com agonistas dopaminérgicos condiciona uma melhoria significativa dos parâmetros metabólicos, nomeadamente redução da insulino-resistência, melhoria do controlo glicémico e perda ponderal. Esta revisão realça a importância de uma apropriada avaliação do perfil metabólico em doentes com prolactinoma, de forma a que seja considerado na toma de decisão terapêutica.

© 2016 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Prolactin and metabolism—A different perspective of a multifunctional hormone

A B S T R A C T

Introduction: Prolactin presents unique molecular and physiological characteristics that allow it to perform numerous functions. In addition to its role in lactation and in the regulation of reproductive function, this hormone affects multiple aspects of human homeostasis. Recently has been attracting attention for its properties in energetic metabolism.

Objectives: To describe prolactin effects in glucose metabolism and adipose tissue function.

Methods: Systematic search in PubMed database of the original articles or systematic reviews published until May 2013. The search terms used were: «prolactin», «metabolism», «adipose tissue», «obesity», «diabetes mellitus» and «dopaminergic tone»,

Keywords:

Prolactin

Metabolism

Adipose tissue

Obesity

Diabetes

* Autor para correspondência.

Correio eletrónico: daniela.guelho@hotmail.com (D. Guelho).

Conclusions: Prolactin affects several key aspects of energy homeostasis. This hormone influences β cell mass, insulin sensitivity and adipocytes structure and function through autocrine, paracrine and endocrine mechanisms. Under pathological conditions, especially in the presence of prolactinomas, hyperprolactinemia seems to contribute to the development of pathologies as diabetes mellitus and obesity. The reduction of the dopaminergic tone, resulting from maintained hyperprolactinemia, represents the most consensual hypothesis to integrate many of the metabolic abnormalities observed in patients with prolactinomas. In these patients, treatment with dopaminergic agonists conditions significant metabolic parameters improvement, namely a reduction in insulin resistance, improvement in glycemic control and weight loss. Thus, this review highlights the importance of an accurate evaluation of the metabolic profile of patients with prolactinomas allowing it to be considered in therapeutic decisions.

© 2016 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introdução

A prolactina tem como funções «clássicas» ser fator regulador do desenvolvimento da glândula mamária durante a gravidez e fator de estimulação major para a lactação no período após o parto – efeitos lactogénico e galactopoético¹. Porém, nos últimos anos, têm-lhe sido atribuídas muitas outras propriedades, parecendo afetar diversos aspetos da homeostasia humana. Recentemente, tem vindo a atrair a atenção pelas suas funções no metabolismo.

Com a presente revisão, os autores visam analisar o efeito desta hormona no metabolismo glucídico e no funcionamento do tecido adiposo, bem como a eventual associação da hiperprolactinemia patológica com o desenvolvimento de patologias como a diabetes mellitus ou a obesidade.

Métodos

Foi efetuada uma pesquisa sistemática na base de dados Medline/Pubmed, utilizando as palavras-chave «prolactin», «metabolism», «adipose tissue», «obesity», «diabetes mellitus» e «dopamine». Foram incluídos apenas artigos publicados em inglês e português. Dos 226 artigos encontrados, atendendo ao interesse clínico e tipo de estudo, a revisão fundamentou-se maioritariamente nos 116 artigos referenciados, incluindo estudos observacionais, estudos controlados aleatorizados, revisões sistemáticas e relatos de casos clínicos.

Características genéticas e moleculares da prolactina e do seu recetor

Descoberta no final de 1960, pelo endocrinologista canadiano Dr. Henry Friesen², a prolactina humana manteve-se alvo de intensa investigação, com a identificação progressiva de características moleculares e fisiológicas únicas.

Esta hormona pertence à família somatotropina/prolactina, uma vasta família de proteínas que inclui a somatotropina, lactogénios placentares, proteínas *prolactin-like* ou *prolactin-related*, proliferinas e proteínas *proliferin-related*. O gene que codifica a prolactina humana localiza-se no cromossoma 6 p22.2-p21.3, e consiste em 5 exões codificantes, um exão não codificante e 4 intrões³. Após processamento origina um polipeptídeo maturo de 199 aminoácidos, com um peso molecular de 23kDa⁴.

Apesar de ser maioritariamente segregada pelos lactotrófos hipofisários, encontram-se identificadas muitas fontes extra-hipofisárias de prolactina, incluindo linfócitos, fibroblastos cutâneos, cérebro, glândula mamária, decídua, glândula prostática e tecido adiposo. A transcrição do gene da prolactina, controlada por 2 regiões promotoras independentes, difere consoante esta ocorra na hipófise ou nos restantes órgãos. Na hipófise, inicia-se a partir do promotor de transcrição 1 b, maioritariamente controlado pelo fator de transcrição Pit-1⁵, nos tecidos extra-hipofisários, a partir do

exão 1 a, cujo mecanismo de controlo ainda não se encontra totalmente caracterizado. A transcrição extra-hipofisária de prolactina origina um mRNA mais longo em 150 nucleótidos que, associado a eventuais modificações pós-translacionais ou ao *splicing* alternativo do RNA mensageiro (mRNA), culminam na produção de múltiplas variantes da prolactina podendo associar diferentes funções¹. A própria estrutura final da hormona pode ainda sofrer alterações: glicosilação, fosforilação ou desaminação, bem como formar dímeros, polímeros ou agregados moleculares.

Por outro lado, as funções biológicas desta hormona também estão dependentes da localização e estrutura dos seus recetores específicos. O recetor clássico de prolactina é membro da família dos recetores das citocinas classe 1, uma família de proteínas transmembranares de passagem simples que transduzem sinais após fosforilação pelas cinases citoplasmáticas. O gene do recetor da prolactina localiza-se no cromossoma 5 p14-p13.2, e consiste em 8-9 exões codificantes e 2 exões não codificantes⁶. Este recetor encontra-se expresso em múltiplos tecidos, como: glândula mamária, gónadas, fígado, rins, suprarrenais, cérebro, coração, pulmões, hipófise, útero, sistema musculoesquelético, pele e células do sistema imunitário. A transdução de sinal ocorre após a ligação da prolactina ao recetor, causando a sua dimerização e consequente ativação da JAK2, que fosforila os resíduos de tirosina e proporciona locais de ligação para diversas proteínas sinalizadoras, destacando-se as *signal transducers and activators of transcription* (STAT), particularmente as STAT5. As STAT, como fatores de transcrição citoplasmática latentes, separam-se deste complexo, formam homo ou heterodímeros, e translocam-se para o núcleo, onde ativam a transcrição gênica. Existem diferentes isoformas do recetor de prolactina: longas, intermédias e curtas. A proliferação celular é estimulada através da ativação das isoformas longas do recetor e, em menor grau, das isoformas intermédias, enquanto a ativação das isoformas curtas suprime o efeito das anteriores, produzindo heterodímeros incapazes de estimular a autofosforilação^{1,7}.

A natureza heterogénea das células produtoras, em associação com a expressão de recetores em praticamente todos os tecidos, suporta a ação pleiotrópica da prolactina com um papel duplo, como hormona e como citocina.

Mecanismos de controlo da secreção de prolactina

Os lactotrófos são células endócrinas únicas, com uma elevada atividade secretória basal primariamente sob um controlo tónico inibitório pela dopamina hipotalâmica, ao contrário do que acontece com as restantes hormonas ante-hipofisárias⁸. Para se manterem níveis estáveis de prolactina, é necessário um fluxo contínuo de dopamina, o que depende de uma taxa de síntese mantida⁸.

A dopamina é um neurotransmissor catecolaminérgico dominante no sistema nervoso central humano e que participa no controlo de uma variedade de funções, incluindo a cognição, a

emoção, a locomoção ativa, a fome e a saciedade. A nível periférico, modula a função cardiovascular e renal, a motilidade gastrointestinal, bem como o sistema endócrino, incluindo a secreção hipofisária⁹.

Entre os diversos sistemas reguladores dopaminérgicos cerebrais, aquele que desempenha um papel mais determinante na regulação hipotalâmica da libertação da prolactina inclui os neurónios tubero-infundibulares (TIDA), localizados no núcleo arqueado dorso-medial do hipotálamo médio-basal. Estes neurónios possuem terminais no sistema porta-hipofisário, libertando dopamina na eminência mediana¹⁰. Através da sua ligação a recetores próprios, que constituem em membros da família de recetores acoplados à proteína G, a dopamina atua inibindo a libertação de prolactina, a expressão do gene da prolactina e a proliferação dos lactotrofos. A inibição da libertação de prolactina ocorre em segundos após a ligação ao recetor D2. A inibição da expressão do gene da prolactina acontece em minutos a horas. A inibição da proliferação dos lactotrofos decorre em alguns dias e é mediada pelo bloqueio das funções do AMPc que, nos lactotrofos, são mitogénicas¹¹.

Existem ainda diversas substâncias que influenciam a secreção da prolactina, quer através de uma ação direta nos lactotrofos hipofisários quer através da sua ação nos neurónios dopaminérgicos hipotalâmicos. A tiroliberina (TRH), o peptídeo intestinal vasoativo, a serotonina, a vasopressina e a ocitocina podem estimular a secreção de prolactina^{12–16}. Por outro lado, a noradrenalina, o ácido gama-aminobutírico, a serotonina, a histamina, a somatostatina, as graninas, a colecistoquina, a orexina-A, a cortistatina e o óxido nítrico exercem efeitos inibitórios^{17–19}. A homeostasia da prolactina estabelece-se pelo equilíbrio entre a ação da dopamina como fator inibitório major e múltiplos fatores hipotalâmicos, sistémicos e locais, que estimulam ou inibem a sua secreção⁸.

A própria prolactina também influencia a síntese, metabolismo e secreção de dopamina. Esta hormona atua diretamente nos neurónios neuroendócrinos dopaminérgicos, que expressam recetores de prolactina²⁰, ativando-os e aumentando a secreção de dopamina. Associadamente, estimula a expressão genética²¹ e modula a fosforilação²² da tirosina hidroxilase, a enzima-chave na síntese dopaminérgica. O mecanismo pelo qual a prolactina acede aos neurónios dopaminérgicos ainda não se encontra totalmente estabelecido, podendo resultar de um processo mediado saturável, possivelmente envolvendo locais de ligação da prolactina no plexo coroide²³, ou da existência de uma barreira hemato-encefálica incompleta na eminência mediana ou no núcleo arqueado²⁴.

Este tipo de interação, designada «retrocontrolo de ansa curta» é a principal responsável pela manutenção da homeostasia da prolactina. Alguns estudos demonstraram que o aumento dos níveis de prolactina resultava num incremento da atividade dos neurónios TIDA²⁵. E, pelo contrário, uma diminuição nos níveis circulantes de prolactina reduzia a sua atividade²⁶. No entanto, posteriormente foram documentadas exceções a este mecanismo, nomeadamente, em situações de gravidez, lactação ou na presença de prolactinomas. Nestas circunstâncias, os neurónios dopaminérgicos tornam-se refratários, aumentando o limiar de prolactinemia^{5,26,27}. Este facto explica porque, apesar de a prolactina constituir um estímulo de retrocontrolo positivo para a síntese e secreção central de dopamina, uma hiperprolactinemia mantida condiciona uma redução do tónus dopaminérgico central⁸.

Ações biológicas da prolactina

Apesar de a prolactina ter sido inicialmente associada à estimulação da produção de leite, com o respetivo nome estabelecido em concordância com essa função, ao longo dos anos a quantidade de funções que lhe foram atribuídas atingiu níveis surpreendentes. Atualmente, contabiliza mais de 300 funções

Tabela 1
Ações biológicas da prolactina

Reprodução	Impacto sobre a fertilidade (diminui secreção de GnRH, mais especificamente a sua secreção pulsátil) ²⁹ ; inibição da 5- α -reductase e da aromatase periféricas ^{30,31} ; influência na progressão da gravidez e na programação decidual ³²
Metabolismo	Promoção da esteroidogénese adrenal ³³ ; estimulação da 1- α -hidroxilase de 25(OH)D no rim; ³⁴ múltiplos efeitos no metabolismo glucídico e lipídico ^{35–41}
Osmorregulação	Diminuição da excreção renal de sódio e potássio através da inibição da NaK ⁺ ATPase ^{42,43} ; aumento da libertação de sódio de cloreto no suor; aumento da absorção intestinal de água e sal ^{28,44}
Imunorregulação	Estimulação da resposta imunitária (se níveis modestos); e inibição da imunidade (se níveis elevados, por exemplo, durante a gravidez) ^{45,46}
Outros	Principal hormona calcitropicada durante a gravidez e a lactação ⁴⁷ ; influência na neurogénese e nos mecanismos de reparação do sistema nervoso central ⁴⁸ , proteção contra o desenvolvimento de cardiomiopatia pós-parto ⁴⁹ , potenciação do desenvolvimento de hipertensão arterial ⁵⁰ , influência na resposta ao stresse e à ansiedade ⁵¹ ; apesar de controverso, alguns estudos defendem que níveis muito elevados de prolactina poder-se-ão associar a um maior risco de carcinoma da mama e da próstata ^{52,53}

descritas²⁸. A tabela 1 ilustra, de uma forma simplificada e esquemática, algumas das muitas ações biológicas identificadas.

Apesar de alguma controvérsia, estudos em modelos animais e em humanos demonstraram que a prolactina afeta alguns dos principais processos metabólicos, quer de forma isolada quer em associação a funções noutros sistemas biológicos. De facto, existe evidência de que esta hormona exerce papéis fundamentais no desenvolvimento e função de 2 dos principais determinantes do equilíbrio energético corporal, o pâncreas endócrino e o tecido adiposo.

Efeitos da prolactina no metabolismo

Prolactina, metabolismo glucídico e diabetes mellitus

A massa de células β pancreáticas é mantida através de um equilíbrio dinâmico entre fenómenos de apoptose e de replicação celular⁵⁴. Quando ocorre um aumento da necessidade de insulina superior às flutuações fisiológicas normais, este equilíbrio é alterado de forma a aumentar a massa de células β , favorecendo a replicação celular em detrimento da apoptose. Este processo, normalmente lento, pode ocorrer mais rapidamente em situações de aumento rápido das necessidades de insulina, como na gravidez. Durante a gravidez, o aumento da massa de células β -pancreáticas constitui um mecanismo adaptativo que ocorre de forma a compensar a resistência à insulina própria deste estado. Huang et al. demonstraram que, durante a gravidez, a prolactina e os lactogénios placentares condicionavam alterações na massa de células β , com impacto na secreção de insulina e, indiretamente, nos níveis de glicose⁵⁵. Estudos experimentais, utilizando modelos de ratos «não grávidos», corroboraram este achado. Num estudo realizado em modelos experimentais, com deficiência de recetores de prolactina, verificou-se hipoplasia dos ilhéus e das células β , bloqueio da resposta secretória de insulina em resposta à glicose e o surgimento de intolerância discreta à glicose⁵⁶. Noutro estudo, comprovou-se que a infusão de prolactina potenciava a fosforilação do transdutor de sinal e ativador da STAT5, e suprimia a expressão dos níveis de *menin*, condicionando a proliferação das células β e o aumento da sua massa celular⁵⁷; exercia ainda um papel protetor da apoptose, através de uma inibição das vias controladas por genes da

família BCL2⁵⁸. Assim, foi documentado o papel fisiológico das hormonas lactogénicas na maturação, desenvolvimento e função dos ilhéus e das células β . Atualmente, está demonstrado que a prolactina se associa ainda um amplo espectro de ações insulino-trópicas nos ilhéus pancreáticos³⁵: aumenta a transcrição do mRNA em padrão bifásico (com um pico de ativação precoce, seguido de uma ativação prolongada) e os seus níveis pancreáticos^{37,59}; sobrerregula a expressão e atividade da glucocinase (a enzima que metaboliza a glicose nas células β), regulando a secreção de insulina⁶⁰.

Por outro lado, parece ainda existir um envolvimento do recetor da prolactina na regulação da sensibilidade à insulina. Estudos *in vitro* demonstraram que a sobre-expressão do recetor de prolactina aumentava a fosforilação da *proteína cinase B* (AKT)³⁸ e formava um complexo com o *insulin receptor substrat 1* (IRS1)⁶¹. Uma vez que a AKT e a IRS1 constituem os componentes principais da via de sinalização da insulina⁶², pressupõe-se um papel deste recetor na regulação da sensibilidade à insulina. A fosforilação destas proteínas parece ser respetivamente potenciada ou inibida, de acordo com a sobre-expressão ou subexpressão do recetor da prolactina⁶³. Associadamente, também as proteínas STAT, particularmente STAT5, foram recentemente identificadas na modulação da resposta à insulina^{63–65}. Estas proteínas constituem fatores de transcrição que desempenham papéis em diversos processos biológicos, entre eles, o desenvolvimento mamário, funções linfocitárias e promoção da adipogénese, sendo um dos principais efetores das vias de sinalização do recetor da prolactina^{63,65–67}. Estudos *in vivo* também comprovaram esta relação, com o aumento da expressão de recetores de prolactina a diminuir os níveis de glicemia em jejum e pós-prandiais, e a condicionar uma redução do Homeostasis Model Assessment para a insulinoresistência (HOMA-IR)⁶³. No estudo de Atmaca et al., os níveis de insulina, HOMA-IR e Homeostasis Model Assessment para a função das células beta pancreáticas (HOMA-B) mostraram ser significativamente superiores em mulheres com hiperprolactinemia, relativamente a um grupo controlo⁶⁸.

Desta forma, a prolactina parece influenciar tanto a função da célula β pancreática, como a sensibilidade à insulina promovendo um perfil metabólico mais favorável, com aumento da secreção de insulina e da sensibilidade à insulina. De facto, num estudo recente, níveis de prolactina fisiologicamente elevados estavam associados a valores de glicemia em jejum, glicemia pós-prandial e A1C inferiores⁶⁹. No entanto, os efeitos da elevação fisiológica dos níveis de prolactina e os da hiperprolactinemia patológica no metabolismo glucídico parecem ser diferentes.

Níveis de prolactina fisiologicamente elevados induzem mecanismos adaptativos de secreção de insulina mediada pela glicose, através da expansão das células β e do aumento da sensibilidade à insulina; também influenciam indiretamente a síntese de dopamina no hipotálamo, que, por si própria, contribui para uma melhoria da homeostasia energética e da glicose. Níveis de prolactina patologicamente elevados diminuem a secreção de insulina⁷⁰, exacerbam a resistência à insulina e diminuem o tônus dopaminérgico⁷¹. Park et al. demonstraram que, independentemente da dose administrada, a injeção de prolactina em ratos induzia um aumento da massa de células β : a injeção com doses baixas diminuía a apoptose das células β e a injeção de doses elevadas aumentava a sua proliferação⁷². No entanto, apenas naqueles em que se administraram doses baixas se verificava um aumento da expressão do GLUT-2 e da atividade da glucocinase, e, por conseguinte, o aumento da secreção de insulina. A injeção com baixas doses de prolactina diminuía ainda a produção hepática de glicose, refletindo uma melhoria da resistência hepática à insulina⁷¹, enquanto doses elevadas se associam a uma exacerbação da resistência hepática à insulina. Este mecanismo ajuda a explicar a resistência à insulina e eventual risco acrescido de diabetes mellitus, descrito nos doentes com prolactinomas^{8,73–75}.

A redução da resistência à insulina e a melhoria dos parâmetros de controlo glicémico, em doentes com prolactinomas tratados com fármacos agonistas dopaminérgicos, corrobora esta associação. Berinder et al. mostraram uma melhoria da sensibilidade à insulina após 6 meses de tratamento em doentes com prolactinomas⁷⁰; neste estudo, verificou-se uma correlação significativa entre a melhoria da sensibilidade periférica à insulina, a redução dos níveis de prolactina e a dose de bromocriptina. Pijl et al. demonstraram uma redução da glicemia em jejum e dos níveis de A1C, e o aumento da sensibilidade hepática à insulina em doentes diabéticos tipo 2 obesos, tratados com bromocriptina durante 4 meses⁷⁶. Noutro estudo, foi inclusivamente demonstrado que a eficácia da bromocriptina na redução dos níveis de prolactina constituía, por si só, um fator preditivo da sua efetividade na redução da glicemia dos doentes com diabetes⁷⁷. Estes factos sugerem mecanismos subjacentes comuns.

A referir ainda que os potenciais efeitos da prolactina na patogénese da diabetes mellitus tipo 2 e suas complicações também podem decorrer da influência desta hormona no metabolismo lipídico e no tecido adiposo. A hiperprolactinemia surge associada a uma redução dos níveis séricos de adiponectina, com consequente aumento da resistência à insulina e do risco de diabetes mellitus tipo 2⁷⁸.

Prolactina, tecido adiposo e peso corporal

O tecido adiposo constitui um órgão ativo que desempenha um importante papel na homeostasia metabólica e endócrina. Existem 2 tipos principais de tecido adiposo em mamíferos, o tecido adiposo branco e o castanho. Contrariamente ao tecido adiposo castanho, que possui um conteúdo mitocondrial escasso, o tecido adiposo castanho caracteriza-se por um conteúdo elevado de mitocôndrias⁷⁹, com um metabolismo maioritariamente dependente da captação de glicose⁸⁰. Esta característica permite-lhe um maior dispêndio calórico sob a forma de termogénese, exercendo influência sobre o peso corporal e a obesidade. Um outro tipo de adipócitos foi recentemente identificado, o adipócito bege; este parece ter origem nos adipócitos brancos, mas exibe características do tecido adiposo castanho (mitocôndrias, pequenas partículas lipídicas e capacidade termogénica)⁸¹.

Diversos autores identificaram recetores de prolactina no tecido adiposo^{82–84}. Assim, através de ações endócrinas, parácrinas ou autócrinas, a prolactina parece participar em múltiplos aspetos da biologia do tecido adiposo, incluindo a adipogénese, a lipólise e a libertação de adipocinas, como a adiponectina ou a leptina.

Efeitos morfofuncionais

Para se tornarem células funcionais, os pré-adipócitos entram em adipogénese, com paragem do ciclo celular e subsequente diferenciação terminal. A adipogénese é induzida por uma combinação de hormonas e componentes ativadores de AMPc, com ativação sequencial dos genes implicados na diferenciação adipocitária⁸⁵. Durante esta fase, verificou-se um aumento marcado da expressão de recetores da prolactina⁸⁶, que promovem a adipogénese, aparentemente, através de um aumento dos fatores de transcrição essenciais⁸⁷, nomeadamente o *peroxisome proliferator-activated receptor- γ* (PPAR γ). Este é um elemento regulador essencial na diferenciação dos adipócitos; nos pré-adipócitos parece ser influenciado pela prolactina, através da estimulação da STAT5⁸⁸. Permanece, no entanto, por esclarecer se a prolactina exerce função como agente complementar ou essencial na adipogénese, e qual o papel específico da hormona localmente produzida⁸⁶. No estudo de Auffret et al., a ausência da sinalização de prolactina induziria a formação de adipócitos beges⁸⁹, mostrando que esta hormona poderá também estar envolvida na diferenciação de tecido adiposo bege a partir de tecido adiposo branco.

Mas a prolactina parece afetar não só a estrutura, como também a função dos adipócitos. A acumulação de lípidos no tecido adiposo reflete um equilíbrio dinâmico entre a formação de triglicérides a partir dos ácidos gordos livres (AGL) e o seu metabolismo pela lipólise. A lipogénese promove a acumulação de lípidos através de enzimas-chave, como a *lipoprotein lipase* (LPL), a *fatty acid synthase* (FAS) e a *acetyl-CoA carboxylase* (ACC); a lipólise é essencialmente regulada pela *hormone-sensitive lipase* (HSL). Durante a lactação, ao aumento da lipogénese na glândula mamária, associa-se um mecanismo adaptativo de inibição do armazenamento lipídico no tecido adiposo periférico³⁹. O tecido adiposo periférico responde à prolactina através da subregulação de múltiplas enzimas metabólicas de captação de AGL e de glicose⁴⁰. Desta forma, a prolactina suprime a lipogénese no tecido adiposo, através da redução da atividade das 3 enzimas próprias, e inibe a remoção dos AGL em circulação, através da supressão da atividade da LPL no tecido adiposo. Associadamente, esta hormona vai inibir a remoção de glicose, quer através da redução da expressão de GLUT4 quer da inibição da lipogénese no tecido adiposo (através da síntese de AGL «de novo» a partir de fontes de hidratos de carbono)⁴⁰. Relativamente à influência da prolactina sobre a lipólise, o estudo de Brandebourg demonstrou que a prolactina poderá inibir a lipólise, através de uma ação directa nos adipócitos⁴¹. Utilizando adipócitos epididímais de ratos, foi verificado que a prolactina inibia quer a lipólise basal quer a estimulada por isoproterenol⁴¹. Porém, este efeito parece perder-se em situações de hiperprolactinemia, podendo contribuir para um aumento dos AGL e triglicérides observados nestes doentes^{90,91}.

Efeitos endócrinos

O tecido adiposo como órgão endócrino exerce funções através de múltiplas hormonas, sendo que a prolactina parece influenciar 2 das mais importantes: a adiponectina e a leptina.

A prolactina mostrou inibir a concentração sérica de adiponectina⁹², por influência na sua expressão e na secreção *in vitro*⁹³. No entanto, em humanos com prolactinomas não se verificou uma associação entre os níveis de prolactina e os níveis de adiponectina⁷⁰.

Relativamente à leptina, foi demonstrado um aumento dos seus níveis séricos em ratos com hiperprolactinemia⁹⁴. Esta é uma hormona com efeito sobre o apetite, o metabolismo e a reprodução. Os seus efeitos são mediados pela ação em recetores cerebrais no hipotálamo (ativando mecanismos que promovem um balanço energético negativo). Os níveis de leptina são influenciados pela percentagem de gordura corporal, sendo mais elevados no indivíduo obeso⁹⁵. A prolactina atua no tecido adiposo aumentando a síntese e secreção de leptina quer através de estimulação directa dos recetores de prolactina quer indiretamente, através do aumento das citocinas pró-inflamatórias⁹⁴. No entanto, apesar dos níveis de leptina se correlacionarem com o peso corporal, não foi demonstrada uma correlação entre os níveis desta hormona e os valores de prolactina^{91,96}.

Efeitos parácrinos e autócrinos

O tecido adiposo humano constitui um local de síntese e secreção de prolactina⁹⁷. Apesar de cada adipócito apresentar uma secreção com uma ordem de magnitude 4-5 vezes inferior à de um lactotrófo hipofisário, em doentes obesos a produção total de prolactina pelo tecido adiposo parece estar aumentada⁹⁸. No entanto, o tecido adiposo encontra-se envolvido por tecido conjuntivo com proteoglicanos ricos em sulfato de heparina, ao qual a prolactina se liga, fazendo com que a maior parte da prolactina produzida localmente fique retida⁹⁹. Poder-se-á especular que, quando produzida em grandes quantidades, alguma da prolactina atinja a circulação periférica, enquanto quando produzida em menor quantidade fique retida junto às células produtoras, transformando a prolactina num verdadeiro agente parácrino ou autócrino. Estudos

in vivo demonstraram um aumento da secreção de prolactina basal e pulsátil em mulheres pré-menopáusicas com obesidade visceral, comparativamente a mulheres magras⁹⁸. No entanto, os fatores que determinam as diferenças na capacidade dos adipócitos libertarem prolactina, no modo como são influenciados pela obesidade e no significado patológico destes achados, ainda não se encontram completamente esclarecidos. Uma linha celular derivada de células de lipossarcoma, LS14, possui muitas das propriedades dos pré-adipócitos e os genes específicos do adipócito, mas também a capacidade de produzir prolactina. Estas células poderão vir a ser utilizadas como um excelente modelo para clarificar as ações desta hormona no tecido adiposo¹⁰⁰.

Uma vez que o tecido adiposo constitui atualmente um reconhecido órgão endócrino e que a sua atividade parece desempenhar um importante papel na fisiopatologia da obesidade, poderá ser encontrada justificação para a associação dos prolactinomas com o desenvolvimento de obesidade e suas complicações^{91,100}. Vários estudos reportam peso corporal mais elevado em indivíduos com prolactinomas, particularmente do género masculino^{91,96,101}. Em algumas séries, a prevalência de obesidade e excesso ponderal atingem valores de 45 e 37%, respetivamente⁹¹.

A globalidade dos mecanismos fisiopatológicos que condicionam o aumento de peso em doentes com hiperprolactinemia ainda não se encontra totalmente elucidada, e diversas hipóteses independentes, ou complementares, têm sido equacionadas. A hipótese mais plausível, e que parece ser corroborada por múltiplos estudos, estaria associada à redução do tónus dopaminérgico. De facto, em doentes obesos, o tratamento com agonistas dopaminérgicos parece resultar numa redução da gordura corporal¹⁰², com perda de peso após normalização da prolactinemia^{103,104}. Alguns autores chegam mesmo a reportar maior benefício com a utilização de doses elevadas de agonistas dopaminérgicos, independentemente do grau de redução dos níveis de prolactina¹⁰⁵. No entanto, estes achados não reúnem consenso em todos os estudos publicados, sendo que em alguns não se verificam diferenças ponderais significativas após a instituição terapêutica^{96,106}. A referir que o efeito antidepressivo condicionado pela utilização de fármacos agonistas dopaminérgicos¹⁰⁷ também deve ser tido em conta, uma vez que também poderá contribuir para a redução ponderal nestes doentes.

Outro fator que justificaria um aumento de peso em doentes com prolactinomas seria o hipogonadismo, frequentemente associado. Os adipócitos e pré-adipócitos possuem recetores de androgénios e de estrogénios¹⁰⁸, tendo sido demonstrado um aumento da gordura corporal em mulheres com hipogonadismo¹⁰⁹. Através do desenvolvimento de hipogonadismo secundário, a hiperprolactinemia poderia influenciar a quantidade de gordura corporal. No entanto, apesar dos doentes com hipogonadismo apresentarem valores medianos mais elevados de prolactina, não se conseguiram demonstrar diferenças ponderais de acordo com a função gonadal⁹¹.

Outras hipóteses apontadas, algumas menos exploradas, incluem: (1) redução dos níveis de adiponectina¹¹⁰; (2) desenvolvimento de resistência à leptina⁶⁸; e (3) aumento da pressão hipotalâmica condicionada pela expansão suprasselar do tumor (defendida como mecanismo para o aumento de peso em doentes com macroprolactinoma¹⁰³ por alguns autores, que, no entanto, não foi corroborada noutros estudos⁹¹).

Papel metabólico do tónus dopaminérgico

A influência da atividade dopaminérgica central no metabolismo glucídico e no controlo do peso corporal continua a representar uma das questões mais desafiantes. Esta relação foi pela primeira vez levantada após a verificação de aumento de peso e resistência

à insulina, em doentes medicados com neurolépticos de ação antagonista dopaminérgica¹¹¹. Posteriormente, a utilização de técnicas de avaliação funcional cerebral (ressonância magnética ou tomografia por emissão de positrões) permitiu avaliar diretamente os recetores de dopamina cerebrais. Em doentes obesos, verificou-se uma redução na disponibilidade de recetores de dopamina¹¹² ou a presença de polimorfismos do recetor D2, condicionando alterações na ativação do operculum frontal, córtex órbito-frontal lateral e estriado¹¹³. Mais recentemente, esta relação foi corroborada pelo reconhecimento do efeito da bromocriptina no controlo glicémico, na perda ponderal e na melhoria da dislipidemia⁷⁶.

Em muitas espécies sazonalmente obesas (p.e. hamsters sírios), a dopamina constitui um fator regulador do aumento de peso sazonal¹¹⁴. Estes animais têm a capacidade de alterar o seu metabolismo de sensível para resistente à insulina em épocas específicas do ano, de forma a sobreviver aos longos períodos em que os alimentos escasseiam. Múltiplos mecanismos adaptativos vão permitir suprir as necessidades de glicose do sistema nervoso central durante os longos períodos de privação: aumento da resistência à insulina no músculo e no tecido adiposo, de forma a bloquear a captação de glicose e reduzir a sua utilização pelos tecidos periféricos; aumento da atividade lipolítica basal, fornecendo ácidos gordos aos tecidos periféricos que são utilizados como metabolito alternativo; e aumento da neoglicogénese, com a resistência hepática à insulina a promover a produção endógena de glicose e de VLDL. Este modelo assenta na hipótese do *thrifty gene*, que postula a existência de uma capacidade geneticamente determinada para desenvolver resistência à insulina e obesidade, de forma a conferir uma vantagem de sobrevivência¹¹⁵.

Estas alterações parecem ser decorrentes da adaptação dos ritmos neuroendócrinos mediados pela atividade neurotransmissora dopaminérgica e serotoninérgica no núcleo supraquiasmático do hipotálamo e no hipotálamo ventromedial, com níveis de

dopamina mais baixos durante os períodos de resistência à insulina e sua normalização nos restantes períodos¹¹⁶. De facto, estudos experimentais comprovaram uma diminuição do tónus dopaminérgico associada a um aumento significativo da transmissão noradrenérgica no núcleo ventromedial hipotalâmico de animais sazonalmente obesos, comparativamente aos animais continuamente magros¹¹⁷. Nestes modelos, a infusão de noradrenalina nesta área cerebral promovia acumulação de gordura, hiperinsulinemia, resistência à insulina e hipertrigliceridemia, sem associar hiperfagia^{118,119}. Contrariamente, a administração sistémica¹²⁰ e intracerebral¹²¹ de bromocriptina em animais resistentes à insulina condicionava uma diminuição dos níveis noradrenérgicos e serotoninérgicos no núcleo ventromedial, com consequente redução da gliconeogénese hepática e da lipólise no tecido adiposo, e com melhoria global da sensibilidade à insulina.

Desta forma, a redução do tónus dopaminérgico poderá permitir a integração de muitas das alterações metabólicas descritas em doentes com hiperprolactinemia mantida (p.e. prolactinomas). Sendo que a prolactina constitui um estímulo de retrocontrolo positivo para a síntese e secreção central de dopamina, verificou-se que uma hiperprolactinemia mantida poderia inibir este efeito, reduzindo o tónus dopaminérgico central¹²². Apesar de carecer de uma confirmação definitiva, este mecanismo ajudará a explicar a existência de resistência à insulina e eventual risco acrescido de diabetes mellitus e de obesidade nos doentes com prolactinomas. A utilização da bromocriptina como fármaco antidiabético e a redução ponderal, descrita em doentes com prolactinomas farmacologicamente tratados, corroboram esta hipótese^{70,76,91,117,123,124}. Permanece, no entanto, muito difícil atribuir a melhoria dos parâmetros metabólicos reportada em doentes com prolactinomas tratados com agonistas dopaminérgicos, ao aumento do tónus dopaminérgico, à redução dos níveis de prolactina ou à conjugação de ambos os fatores.

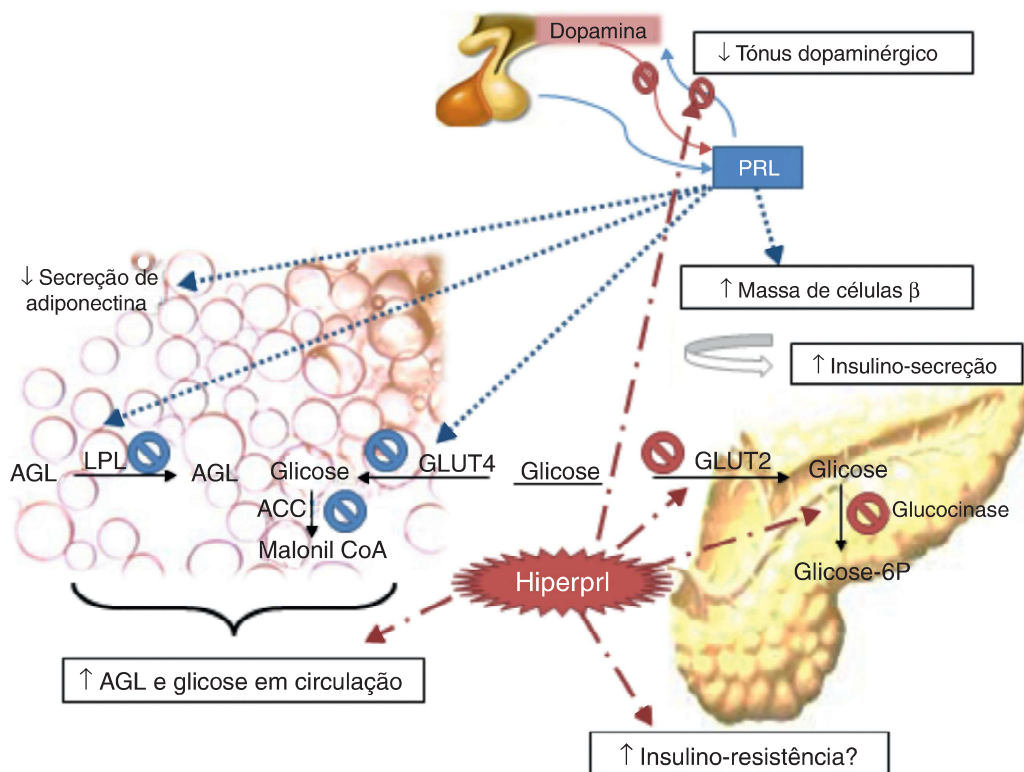


Figura 1. Principais efeitos da prolactina no metabolismo glucídico e lipídico.

ACC: acetil CoA carboxilase; AGL: ácidos gordos livres; HIPERPRl: hiperprolactinemia; Glicose-6P: glicose 6-fosfato; GLUT2: transportador de glicose tipo 2; GLUT4: transportador de glicose tipo 4; LPL: lipoproteína lipase; PRL: prolactina.

Conclusões

A prolactina possui características moleculares e fisiológicas únicas, e que lhe permitem desempenhar inúmeras funções. Além do seu papel na lactação e na regulação da função reprodutiva, esta hormona influencia múltiplos processos biológicos.

A nível do metabolismo, particularmente glucídico e no tecido adiposo, parece condicionar aspetos-chave da homeostasia energética (fig. 1). Esta hormona influencia a massa de células β , a sensibilidade à insulina, e a estrutura e função dos adipócitos, através de efeitos autócrinos, parácrinos e endócrinos. Pelo contrário, em condições patológicas, a hiperprolactinemia parece contribuir para o desenvolvimento de patologias como a diabetes mellitus e a obesidade. A redução do tónus dopaminérgico poderá constituir uma explicação unificadora das alterações metabólicas descritas.

Apesar de ser difícil diferenciar se a melhoria dos parâmetros metabólicos em doentes tratados com agonistas dopaminérgicos resulta do aumento do tónus dopaminérgico, da redução dos níveis de prolactina ou da conjugação de ambos, os doentes parecem ter um «benefício metabólico» com o tratamento. Desta forma, o perfil metabólico dos doentes com prolactinomas deve ser adequadamente avaliado, considerado na tomada de decisão terapêutica e reavaliado ao longo do seu seguimento.

Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

Bibliografia

- Ignacak A, Kasztelnik M, Sliwa T, Korbut RA, Rajda K, Guzik TJ. Prolactin not only lactotrophin. A new view of the old hormone. *J Physiol Pharmacol*. 2012;63(5):435–43.
- Friesen H, Guyda H, Hardy J. The biosynthesis of human growth hormone and prolactin. *J Clin Endocrinol Metab*. 1970;31(6):611–24.
- Truong AT, Duez C, Belayew A, Renard A, Pictet R, Bell GI, et al. Isolation and characterization of the human prolactin gene. *EMBO J*. 1984;3(2):429–37.
- Shome B, Parlow AF. Human pituitary prolactin (hPRL): The entire linear amino acid sequence. *J Clin Endocrinol Metab*. 1977;45(5):1112–5.
- Freeman ME, Kanyicska B, Lerant A, Nagy G. Prolactin: Structure, function, and regulation of secretion. *Physiol Rev*. 2000;80(4):1523–631.
- Hu ZZ, Meng J, Dufau ML. Isolation and characterization of two novel forms of the human prolactin receptor generated by alternative splicing of a newly identified exon 11. *J Biol Chem*. 2001;276(44):41086–94.
- Chang WP, Ye Y, Clevenger CV. Stoichiometric structure-function analysis of the prolactin receptor signaling domain by receptor chimeras. *Mol Cell Biol*. 1998;18(2):896–905.
- Ben-Jonathan N, Hnasko R. Dopamine as a prolactin (PRL) inhibitor. *Endocr Rev*. 2001;22(6):724–63.
- Missale C, Nash SR, Robinson SW, Jaber M, Caron MG. Dopamine receptors: From structure to function. *Physiol Rev*. 1998;78(1):189–225.
- Lyons DJ, Broberger C. TIDAL WAVES: Network mechanisms in the neuroendocrine control of prolactin release. *Front Neuroendocrinol*. 2014;35(4):420–38.
- Sam S, Frohman LA. Normal physiology of hypothalamic pituitary regulation. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2008;37(1):1–22, vii.
- Coiro V, Gnudi A, Volpi R, Marchesi C, Salati G, Caffarra P, et al. Oxytocin enhances thyrotropin-releasing hormone-induced prolactin release in normal menstruating women. *Fertil Steril*. 1987;47(4):565–9.
- Panerai AE, Petraglia F, Sacerdote P, Genazzani AR. Mainly mu-opiate receptors are involved in luteinizing hormone and prolactin secretion. *Endocrinology*. 1985;117(3):1096–9.
- Kato Y, Iwasaki Y, Iwasaki J, Abe H, Yanaiharu N, Imura H. Prolactin release by vasoactive intestinal polypeptide in rats. *Endocrinology*. 1978;103(2):554–8.
- Noel GL, Dimond RC, Wartofsky L, Earl JM, Frantz AG. Studies of prolactin and TSH secretion by continuous infusion of small amounts of thyrotropin-releasing hormone (TRH). *J Clin Endocrinol Metab*. 1974;39(1):6–17.
- Apfelbaum ME. Effect of serotonin on basal and TRH-induced release of prolactin from rat pituitary glands in vitro. *Acta endocrinol (Copenh)*. 1987;114(4):565–71.
- Baranowska B, Bik W, Baranowska-Bik A, Wolinska-Witort E, Chmielowska M, Martynska L. Cortistatin and pituitary hormone secretion in rat. *J Physiol Pharmacol*. 2009;60(1):151–6.
- Molik E, Zieba DA, Myszal T, Romanowicz K, Wszola M, Wierzcchos E, et al. The role of orexin A in the control of prolactin and growth hormone secretions in sheep—in vitro study. *J Physiol Pharmacol*. 2008;59 Suppl 9:91–100.
- Wedzony K, Chocyk A, Mackowiak M, Fijał K, Czyrak A. Cortical localization of dopamine D4 receptors in the rat brain—immunocytochemical study. *J Physiol Pharmacol*. 2000;51(2):205–21.
- Kokay IC, Grattan DR. Expression of mRNA for prolactin receptor (long form) in dopamine and pro-opiomelanocortin neurons in the arcuate nucleus of non-pregnant and lactating rats. *J Neuroendocrinol*. 2005;17(12):827–35.
- Arbogast LA, Voogt JL. Hyperprolactinemia increases and hypoprolactinemia decreases tyrosine hydroxylase messenger ribonucleic acid levels in the arcuate nuclei, but not the substantia nigra or zona incerta. *Endocrinology*. 1991;128(2):997–1005.
- Ma FY, Grattan DR, Goffin V, Bunn SJ. Prolactin-regulated tyrosine hydroxylase activity and messenger ribonucleic acid expression in mediobasal hypothalamic cultures: The differential role of specific protein kinases. *Endocrinology*. 2005;146(1):93–102.
- Walsh RJ, Slaby FJ, Posner BI. A receptor-mediated mechanism for the transport of prolactin from blood to cerebrospinal fluid. *Endocrinology*. 1987;120(5):1846–50.
- Freeman ME, Smith MS, Nazian SJ, Neill JD. Ovarian and hypothalamic control of the daily surges of prolactin secretion during pseudopregnancy in the rat. *Endocrinology*. 1974;94(3):875–82.
- Hokfelt T, Fuxe K. Effects of prolactin and ergot alkaloids on the tubero-infundibular dopamine (DA) neurons. *Neuroendocrinology*. 1972;9(2):100–22.
- Lamberts SW, Macleod RM. Regulation of prolactin secretion at the level of the lactotroph. *Physiol Rev*. 1990;70(2):279–318.
- Ben-Jonathan N. Dopamine: A prolactin-inhibiting hormone. *Endocr Rev*. 1985;6(4):564–89.
- Bole-Feysot C, Goffin V, Edery M, Binart N, Kelly PA. Prolactin (PRL) and its receptor: Actions, signal transduction pathways and phenotypes observed in PRL receptor knockout mice. *Endocr Rev*. 1998;19(3):225–68.
- Calogero AE, Weber RF, Raiti F, Burrello N, Moncada ML, Mongioi A, et al. Involvement of corticotropin-releasing hormone and endogenous opioid peptides in prolactin-suppressed gonadotropin-releasing hormone release in vitro. *Neuroendocrinology*. 1994;60(3):291–6.
- Tsai-Morris CH, Ghosh M, Hirshfield AN, Wise PM, Brodie AM. Inhibition of ovarian aromatase by prolactin in vivo. *Biol Reprod*. 1983;29(2):342–6.
- Haug E, Aakvaag A, Sunde A, Gautvik KM, Eik-Nes KB. Androgen metabolism and mechanism of action in prolactin secreting rat pituitary cells in culture. *J Steroid Biochem*. 1982;16(1):51–9.
- Salker M, Teklenburg G, Molokhia M, Lavery S, Trew G, Aojanepong T, et al. Natural selection of human embryos: Impaired decidualization of endometrium disables embryo-maternal interactions and causes recurrent pregnancy loss. *PLoS One*. 2010;5(4):e10287.
- Glasow A, Breidert M, Haidan A, Anderegg U, Kelly PA, Bornstein SR. Functional aspects of the effect of prolactin (PRL) on adrenal steroidogenesis and distribution of the PRL receptor in the human adrenal gland. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81(8):3103–11.
- Spanos E, Brown DJ, Stevenson JC, MacIntyre I. Stimulation of 1,25-dihydroxycholecalciferol production by prolactin and related peptides in intact renal cell preparations in vitro. *Biochim Biophys Acta*. 1981;672(1):7–15.
- Grattan DR, Kokay IC. Prolactin: A pleiotropic neuroendocrine hormone. *J Neuroendocrinol*. 2008;20(6):752–63.
- Ben-Jonathan N, Hugo ER, Brandebourg TD, LaPensee CR. Focus on prolactin as a metabolic hormone. *Trends Endocrinol Metab*. 2006;17(3):110–6.
- Fleener DE, Freemark M. Prolactin induction of insulin gene transcription: Roles of glucose and signal transducer and activator of transcription 5. *Endocrinology*. 2001;142(7):2805–10.
- Garcia-Martinez JM, Calcabrini A, Gonzalez L, Martin-Forero E, Agulló-Ortuño MT, Simon V, et al. A non-catalytic function of the Src family tyrosine kinases controls prolactin-induced Jak2 signaling. *Cell Signal*. 2010;22(3):415–26.
- Flint DJ, Binart N, Kopchick J, Kelly P. Effects of growth hormone and prolactin on adipose tissue development and function. *Pituitary*. 2003;6(2):97–102.
- Nilsson LA, Roepstorff C, Kiens B, Billig H, Ling C. Prolactin suppresses malonyl-CoA concentration in human adipose tissue. *Horm Metab Res*. 2009;41(10):747–51.
- Brandebourg TD, Bown JL, Ben-Jonathan N. Prolactin upregulates its receptors and inhibits lipolysis and leptin release in male rat adipose tissue. *Biochem Biophys Res Commun*. 2007;357(2):408–13.
- Richardson BP. Evidence for a physiological role of prolactin in osmoregulation in the rat after its inhibition by 2-bromo-ergokryptine. *Br J Pharmacol*. 1973;47(3):623P–4P.
- Ibarra F, Crambert S, Eklof AC, Lundquist A, Hansell P, Holtback U. Prolactin, a natriuretic hormone, interacting with the renal dopamine system. *Kidney Int*. 2005;68(4):1700–7.
- Robertson MT. Prolactin, human nutrition and evolution, and the relation to cystic fibrosis. *Med Hypotheses*. 1989;29(2):87–99.
- Chavez-Rueda K, Hernandez J, Zenteno E, Leanos-Miranda A, Legorreta-Haquet MV, Blanco-Favela F. Identification of prolactin as a novel immunomodulator on the expression of co-stimulatory molecules and cytokine secretions on T and B human lymphocytes. *Clin Immunol*. 2005;116(2):182–91.
- Tomio A, Schust DJ, Kawana K, Yasugi T, Kawana Y, Mahalingaiah S, et al. Prolactin can modulate CD4+ T-cell response through receptor-mediated alterations in the expression of T-bet. *Immunol Cell Biol*. 2008;86(7):616–21.
- Charoenphandhu N, Wongdee K, Krishnamra N. Is prolactin the cardinal calcitropic maternal hormone? *Trends Endocrinol Metab*. 2010;21(7):395–401.

48. Modersheim TA, Gorba T, Pathipati P, Kokay IC, Grattan DR, Williams CE, et al. Prolactin is involved in glial responses following a focal injury to the juvenile rat brain. *Neuroscience*. 2007;145(3):963–73.
49. Hilfiker-Kleiner D, Kaminski K, Podewski E, Bonda T, Schaefer A, Sliwa K, et al. A cathepsin D-cleaved 16kDa form of prolactin mediates postpartum cardiomyopathy. *Cell*. 2007;128(3):589–600.
50. Saruta T, Kawabe H, Fujimaki M, Nagahama S, Saito I, Kondo K. Prolactin, renin and catecholamines in essential hypertension. *Clin Exp Hypertens A*. 1983;5(4):531–41.
51. Jeffcoate WJ, Lincoln NB, Selby C, Herbert M. Correlation between anxiety and serum prolactin in humans. *J Psychosom Res*. 1986;30(2):217–22.
52. Damiano JS, Rendahl KG, Karim C, Embry MG, Ghoddsu M, Holash J, et al. Neutralization of prolactin receptor function by monoclonal antibody LFA102, a novel potential therapeutic for the treatment of breast cancer. *Mol Cancer Ther*. 2013;12(3):295–305.
53. Robertson FG, Harris J, Naylor MJ, Oakes SR, Kindblom J, Dillner K, et al. Prostate development and carcinogenesis in prolactin receptor knockout mice. *Endocrinology*. 2003;144(7):3196–205.
54. Bonner-Weir S. Life and death of the pancreatic beta cells. *Trends Endocrinol Metab*. 2000;11(9):375–8.
55. Huang C, Snider F, Cross JC. Prolactin receptor is required for normal glucose homeostasis and modulation of beta-cell mass during pregnancy. *Endocrinology*. 2009;150(4):1618–26.
56. Freemark M, Avril I, Fleenor D, Driscoll P, Petro A, Opara E, et al. Targeted deletion of the PRL receptor: Effects on islet development, insulin production, and glucose tolerance. *Endocrinology*. 2002;143(4):1378–85.
57. Karnik SK, Chen H, McLean GW, Heit JJ, Gu X, Zhang AY, et al. Menin controls growth of pancreatic beta-cells in pregnant mice and promotes gestational diabetes mellitus. *Science*. 2007;318(5851):806–9.
58. Terra LF, Garay-Malpartida MH, Wailemann RA, Sogayar MC, Labriola L. Recombinant human prolactin promotes human beta cell survival via inhibition of extrinsic and intrinsic apoptosis pathways. *Diabetologia*. 2011;54(6):1388–97.
59. Brelje TC, Stout LE, Bhagoo NV, Sorenson RL. Distinctive roles for prolactin and growth hormone in the activation of signal transducer and activator of transcription 5 in pancreatic islets of langerhans. *Endocrinology*. 2004;145(9):4162–75.
60. Weinhaus AJ, Stout LE, Sorenson RL. Glucokinase, hexokinase, glucose transporter 2, and glucose metabolism in islets during pregnancy and prolactin-treated islets in vitro: Mechanisms for long term up-regulation of islets. *Endocrinology*. 1996;137(5):1640–9.
61. Berlanga JJ, Gualillo O, Buteau H, Applanat M, Kelly PA, Ederly M. Prolactin activates tyrosyl phosphorylation of insulin receptor substrate 1 and phosphatidylinositol-3-OH kinase. *J Biol Chem*. 1997;272(4):2050–2.
62. Saltiel AR, Kahn CR. Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism. *Nature*. 2001;414(6865):799–806.
63. Yu J, Xiao F, Zhang Q, Liu B, Guo Y, Lv Z, et al. Prolactin Receptor (PRLR) regulates hepatic insulin sensitivity in mice via STAT5. *Diabetes*. 2013;62(2):3103–13.
64. Lee JY, Muenzberg H, Gavrilova O, Reed JA, Berryman D, Villanueva EC, et al. Loss of cytokine-STAT5 signaling in the CNS and pituitary gland alters energy balance and leads to obesity. *PLoS One*. 2008;3(2):e1639.
65. Furth PA, Nakles RE, Millman S, Diaz-Cruz ES, Cabrera MC. Signal transducer and activator of transcription 5 as a key signaling pathway in normal mammary gland developmental biology and breast cancer. *Breast Cancer Res*. 2011;13(5):220.
66. White UA, Stephens JM. Transcriptional factors that promote formation of white adipose tissue. *Mol Cell Endocrinol*. 2010;318(1–2):10–4.
67. Goffin V, Hoang DT, Bogorad RL, Nevalainen MT. Prolactin regulation of the prostate gland: A female player in a male game. *Nat Rev Urol*. 2011;8(11):597–607.
68. Atmaca A, Bilgili B, Ecemis GC, Tuncel OK. Evaluation of body weight, insulin resistance, leptin and adiponectin levels in premenopausal women with hyperprolactinemia. *Endocrine*. 2013;44(3):756–61.
69. Wang T, Lu J, Xu Y, Li M, Sun J, Zhang J, et al. Circulating prolactin associates with diabetes and impaired glucose regulation: A population-based study. *Diabetes Care*. 2013;36(7):1974–80.
70. Berinder K, Nystrom T, Hoybye C, Hall K, Hulting AL. Insulin sensitivity and lipid profile in prolactinoma patients before and after normalization of prolactin by dopamine agonist therapy. *Pituitary*. 2011;14(3):199–207.
71. Park S, Kim da S, Daily JW, Kim SH. Serum prolactin concentrations determine whether they improve or impair beta-cell function and insulin sensitivity in diabetic rats. *Diabetes Metab Res Rev*. 2011;27(6):564–74.
72. Park S, Kang S, Lee HW, Ko BS. Central prolactin modulates insulin sensitivity and insulin secretion in diabetic rats. *Neuroendocrinology*. 2012;95(4):332–43.
73. Landgraf R, Landraf-Leurs MM, Weissmann A, Horl R, von Werder K, Scriba PC. Prolactin: A diabetogenic hormone. *Diabetologia*. 1977;13(2):99–104.
74. Serrì O, Li L, Mamputu JC, Beauchamp MC, Maingrette F, Renier G. The influences of hyperprolactinemia and obesity on cardiovascular risk markers: Effects of cabergoline therapy. *Clin Endocrinol*. 2006;64(4):366–70.
75. Inancli SS, Usluogullari A, Ustu Y, Caner S, Tam AA, Ersoy R, et al. Effect of cabergoline on insulin sensitivity, inflammation, and carotid intima media thickness in patients with prolactinoma. *Endocrine*. 2013;44(1):193–9.
76. Pijl H, Ohashi S, Matsuda M, Miyasaki Y, Mahankali A, Kumar V, et al. Bromocriptine: A novel approach to the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2000;23(8):1154–61.
77. Wagner R, Heni M, Linder K, Ketterer C, Peter A, Böhm A, et al. Age-dependent association of serum prolactin with glycaemia and insulin sensitivity in humans. *Acta Diabetol*. 2013;51(1):71–8.
78. Nishida M, Funahashi T, Shimomura I. Pathophysiological significance of adiponectin. *Med Mol Morphol*. 2007;40(2):55–67.
79. Virtanen KA, Lidell ME, Orava J, Heglind M, Westergren R, Niemi T, et al. Functional brown adipose tissue in healthy adults. *N Engl J Med*. 2009;360(15):1518–25.
80. Ma SW, Foster DO. Uptake of glucose and release of fatty acids and glycerol by rat brown adipose tissue in vivo. *Can J Physiol Pharmacol*. 1986;64(5):609–14.
81. Wu J, Cohen P, Spiegelman BM. Adaptive thermogenesis in adipocytes: Is beige the new brown? *Genes Dev*. 2013;27(3):234–50.
82. Ling C, Svensson L, Oden B, Weijdegard B, Edén S, et al. Identification of functional prolactin (PRL) receptor gene expression: PRL inhibits lipoprotein lipase activity in human white adipose tissue. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(4):1804–8.
83. Ling C, Hellgren G, Gebre-Medhin M, Dillner K, Wennbo H, Carlsson B, et al. Prolactin (PRL) receptor gene expression in mouse adipose tissue: Increases during lactation and in PRL-transgenic mice. *Endocrinology*. 2000;141(10):3564–72.
84. Symonds ME, Phillips ID, Anthony RV, Owens JA, McMillen IC. Prolactin receptor gene expression and foetal adipose tissue. *J Neuroendocrinol*. 1998;10(11):885–90.
85. Gregoire FM, Smas CM, Sul HS. Understanding adipocyte differentiation. *Physiol Rev*. 1998;78(3):783–809.
86. Brandebourg T, Hugo E, Ben-Jonathan N. Adipocyte prolactin: Regulation of release and putative functions. *Diab Obes Metab*. 2007;9(4):464–76.
87. Stewart WC, Baugh JE Jr, Floyd ZE, Stephens JM. STAT 5 activators can replace the requirement of FBS in the adipogenesis of 3T3-L1 cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2004;324(1):355–9.
88. Nanbu-Wakao R, Morikawa Y, Matsumura I, Masuho Y, Muramatsu MA, Senba E, et al. Stimulation of 3T3-L1 adipogenesis by signal transducer and activator of transcription 5. *Mol Endocrinol*. 2002;16(7):1565–76.
89. Auffret J, Viengchareun S, Carre N, Denis RG, Magnan C, Marie PY, et al. Beige differentiation of adipose depots in mice lacking prolactin receptor protects against high-fat-diet-induced obesity. *FASEB J*. 2012;26(9):3728–37.
90. Pelkonen R, Nikkila EA, Grahne B. Serum lipids, postheparin plasma lipase activities and glucose tolerance in patients with prolactinoma. *Clin Endocrinol*. 1982;16(4):383–90.
91. Dos Santos Silva CM, Barbosa FR, Lima GA, Warszawski L, Fontes R, Domingues RC, et al. BMI and metabolic profile in patients with prolactinoma before and after treatment with dopamine agonists. *Obesity (Silver Spring)*. 2011;19(4):800–5.
92. Nilsson L, Binart N, Bohlooly YM, Bramnert M, Egecioglu E, Kindblom J, et al. Prolactin and growth hormone regulate adiponectin secretion and receptor expression in adipose tissue. *Biochem Biophys Res Commun*. 2005;331(4):1120–6.
93. Asai-Sato M, Okamoto M, Endo M, Yoshida H, Murase M, Ikeda M, et al. Hypoadiponectinemia in lean lactating women: Prolactin inhibits adiponectin secretion from human adipocytes. *Endocr J*. 2006;53(4):555–62.
94. Gualillo O, Lago F, Garcia M, Menendez C, Senaris R, Casanueva FF, et al. Prolactin stimulates leptin secretion by rat white adipose tissue. *Endocrinology*. 1999;140(11):5149–53.
95. Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, Kriauciunas A, Stephens TH, Nyce MR, et al. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med*. 1996;334(5):292–5.
96. Doknic M, Pekic S, Zarkovic M, Medic-Stojanoska M, Dieguez C, Casanueva F, et al. Dopaminergic tone and obesity: An insight from prolactinomas treated with bromocriptine. *Eur J Endocrinol*. 2002;147(1):77–84.
97. Zinger M, McFarland M, Ben-Jonathan N. Prolactin expression and secretion by human breast glandular and adipose tissue explants. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(2):689–96.
98. Kok P, Roelfsema F, Frolich M, Meinders AE, Pijl H. Prolactin release is enhanced in proportion to excess visceral fat in obese women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(9):4445–9.
99. Khurana S, Kuns R, Ben-Jonathan N. Heparin-binding property of human prolactin: A novel aspect of prolactin biology. *Endocrinology*. 1999;140(2):1026–9.
100. Hugo ER, Brandebourg TD, Comstock CE, Gersin KS, Sussman JJ, Ben-Jonathan N. LS14: A novel human adipocyte cell line that produces prolactin. *Endocrinology*. 2006;147(1):306–13.
101. Shibli-Rahhal A, Schlechte J. The effects of hyperprolactinemia on bone and fat. *Pituitary*. 2009;12(2):96–104.
102. Naliato EC, Violante AH, Caldas D, Lamounier Filho A, Loureiro CR, Fontes R, et al. Body fat in nonobese women with prolactinoma treated with dopamine agonists. *Clin Endocrinol*. 2007;67(6):845–52.
103. Schmid C, Goede DL, Hauser RS, Brandle M. Increased prevalence of high Body Mass Index in patients presenting with pituitary tumours: severe obesity in patients with macroprolactinoma. *Swiss Med Wkly*. 2006;136(15–16):254–258.
104. Greenman Y, Tordjman K, Stern N. Increased body weight associated with prolactin secreting pituitary adenomas: Weight loss with normalization of prolactin levels. *Clin Endocrinol*. 1998;48(5):547–53.
105. Ciresi A, Amato MC, Guarnotta V, Lo Castro F, Giordano C. Higher doses of cabergoline further improve metabolic parameters in patients with prolactinoma regardless of the degree of reduction in prolactin levels. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013;79(6):845–52.

106. Delgrange E, Donckier J, Maiter D. Hyperprolactinaemia as a reversible cause of weight gain in male patients? *Clin Endocrinol*. 1999;50(2):271.
107. Lemke MR. [Antidepressant effects of dopamine agonists. Experimental and clinical findings]. *Nervenarzt*. 2007;78(1):31–8.
108. Dieudonne MN, Pecquery R, Boumediene A, Leneveu MC, Giudicelli Y. Androgen receptors in human preadipocytes and adipocytes: Regional specificities and regulation by sex steroids. *Am J Physiol*. 1998;274 6 Pt 1:C1645–52.
109. Gambacciani M, Ciaponi M, Cappagli B, Piaggese L, de Simone L, Orlandi R, et al. Body weight, body fat distribution, and hormonal replacement therapy in early postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82(2):414–7.
110. De Assuncao Alves Rodrigues LF, Campos SM, Miranda PA, Bizzi MF, Sales do Amaral PH, Giannetti AV, et al. Prolactinoma: A condition associated with hypoadiponectinemia. *Horm Metab Res*. 2012;44(11):832–8.
111. Pijl H. Reduced dopaminergic tone in hypothalamic neural circuits: Expression of a thrifty genotype underlying the metabolic syndrome? *Eur J Pharmacol*. 2003;480(1–3):125–31.
112. Stice E, Yokum S, Blum K, Bohon C. Weight gain is associated with reduced striatal response to palatable food. *J Neurosci*. 2010;30(39):13105–9.
113. Stice E, Yokum S, Bohon C, Marti N, Smolen A. Reward circuitry responsiveness to food predicts future increases in body mass: Moderating effects of DRD2 and DRD4. *Neuroimage*. 2010;50(4):1618–25.
114. Luo S, Luo J, Cincotta AH. Suprachiasmatic nuclei monoamine metabolism of glucose tolerant versus intolerant hamsters. *Neuroreport*. 1999;10(10):2073–7.
115. Neel JV, Weder AB, Julius S. Type II diabetes, essential hypertension, and obesity as syndromes of impaired genetic homeostasis: The thrifty genotype hypothesis enters the 21st century. *Perspect Biol Med*. 1998;42(1):44–74.
116. Cincotta AH. Hypothalamic role in the insulin resistance syndrome. Hansen B, Shaffir E, Eds. London, Taylor and Francis. 2001;p. 271–312.
117. Luo S, Meier AH, Cincotta AH. Bromocriptine reduces obesity, glucose intolerance and extracellular monoamine metabolite levels in the ventromedial hypothalamus of Syrian hamsters. *Neuroendocrinology*. 1998;68(1):1–10.
118. Luo S, Luo J, Cincotta AH. Chronic ventromedial hypothalamic infusion of norepinephrine and serotonin promotes insulin resistance and glucose intolerance. *Neuroendocrinology*. 1999;70(6):460–5.
119. Cincotta AH, Luo S, Zhang Y, Liang Y, Bina KG, Jetton TL, et al. Chronic infusion of norepinephrine into the VMH of normal rats induces the obese glucose-intolerant state. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2000;278(2):R435–44.
120. Scislowski PW, Tozzo E, Zhang Y, Phaneuf S, Prevelige R, Cincotta AH. Biochemical mechanisms responsible for the attenuation of diabetic and obese conditions in ob/ob mice treated with dopaminergic agonists. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1999;23(4):425–31.
121. Luo S, Liang Y, Cincotta AH. Intracerebroventricular administration of bromocriptine ameliorates the insulin-resistant/glucose-intolerant state in hamsters. *Neuroendocrinology*. 1999;69(3):160–6.
122. Voogt JL, Arbogast LA, Quadri SK, Andrews G. Tyrosine hydroxylase messenger RNA in the hypothalamus, substantia nigra and adrenal medulla of old female rats. *Brain Res Mol Brain Res*. 1990;8(1):55–62.
123. Defronzo RA. Bromocriptine: A sympatholytic, d2-dopamine agonist for the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2011;34(4):789–94.
124. Kamath V, Jones CN, Yip JC, Varasteh BB, Cincotta AH, Reaven GM, et al. Effects of a quick-release form of bromocriptine (Ergoset) on fasting and postprandial plasma glucose, insulin, lipid, and lipoprotein concentrations in obese nondiabetic hyperinsulinemic women. *Diabetes Care*. 1997;20(11):1697–701.