



Αρ. βιβλίου 463.....2004

A

146

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ
ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΟΣ - ΚΛΙΝΙΚΟΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΣ ΤΟΜΕΑΣ

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑΣ
Δ/ΝΤΗΣ: ΑΓΓ. ΕΥΑΓΓΕΛΟΥ, Αναπλ. Καθηγητής

**Η Επίδραση της Μεγκαπτοπροπιονυλικής Γλυκίνης
στην Φυσιολογική Υπερπρολακτιναιμία της Γαλουχίας
ως Πρότυπο Αντιπρολακτιναιμικής Δράσης Θειολικών
Παραγώγων**

Χριστόδουλος Ακριβής
Μαιευτήρας Γυναικολόγος

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2000



ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ



026000200024



246/2002



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ
ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΟΣ-ΚΛΙΝΙΚΟΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΣ ΤΟΜΕΑΣ
ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑΣ
Δ/ΝΤΗΣ: ΑΓΓ. ΕΥΑΓΓΕΛΟΥ, Αναπλ. Καθηγητής.

**Η Επίδραση της Μερκαπτοπροπιονυλικής Γλυκίνης
στην Φυσιολογική Υπερπρολακτιναιμία της Γαλουχίας
ως Πρότυπο Αντιπρολακτιναιμικής Δράσης Θειολικών
Παραγώγων**

Χριστόδουλος Ακρίβης

Μαιευτήρας Γυναικολόγος

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2000



ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Άγγελος Ευαγγέλου, Αναπλ. Καθηγητής Φυσιολογίας, Επιβλέπων

Βασιλική Καλφακάκου, Αναπλ. Καθηγήτρια Φυσιολογίας, Μέλος

Νικόλαος Δαλκαλίτσης, Επικ. Καθηγητής Μαιευτικής-Γυναικολογίας, Μέλος



ΕΠΤΑΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Νίκη Αγνάντη, Καθηγητής Παθολογικής Ανατομικής

Δημήτριος Γλάρος, Καθηγητής Ιατρικής Φυσικής

Νικόλαος Χατζηλιάδης, Καθηγητής Ανόργανης Χημείας

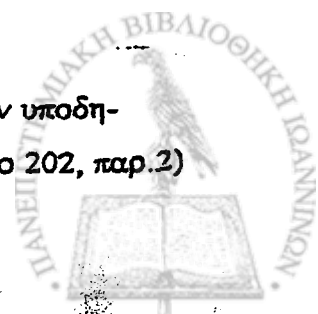
Δημήτριος Ασημακόπουλος, Αναπλ. Καθηγητής ΩΡΛ

Άγγελος Ευαγγέλου, Αναπλ. Καθηγητής, Φυσιολογίας

Βασιλική Καλφακάκου, Αναπλ. Καθηγήτρια, Φυσιολογίας

Νικόλαος Δαλκαλίτσας, Επικ. Καθηγητής, Μαιευτικής-Γυναικολογίας

“Η έγκριση της Διδακτορικής Διατριβής από την Ιατρική Σχολή δεν υποδη-
λώνει αποδοχή των γνώμών του συγγραφέα” (Νόμος 543/92, άρθρο 202, παρ.2)





ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ - ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΟΣ - ΚΛΙΝΙΚΟΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΣ ΤΟΜΕΑΣ

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΗΣ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑΣ

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: ΑΓΓΕΛΟΣ ΕΥΑΓΓΕΛΟΥ

ΑΝΑΠΛΗΡΩΤΗΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ

**ΣΥΝΕΔΡΙΑΣΗ ΤΗΣ ΕΠΤΑΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ
ΓΙΑ ΤΗΝ ΥΠΟΣΤΗΡΙΞΗ ΤΗΣ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ
ΤΟΥ Κ. ΧΡΙΣΤΟΔΟΥΛΟΥ ΑΚΡΙΒΗ, ΙΑΤΡΟΥ, ΜΑΙΕΥΤΗΡΑ-ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΟΥ.**

- Συνεδρίασε σήμερα 23/3/2000 και ώρα 10 π.μ στο Εργαστήριο Φυσιολογίας της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, η Επταμελής Εξεταστική Επιτροπή, της διδακτορικής διατριβής του Χριστόδουλου Ακρίβη, με τίτλο:

" Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΜΕΡΚΑΠΤΟΠΡΟΠΙΟΝΥΛΙΚΗΣ ΓΛΥΚΙΝΗΣ ΣΤΗΝ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΗ ΥΠΕΤΠΡΟΛΑΚΤΙΝΑΙΜΙΑ ΤΗΣ ΓΑΛΟΥΧΙΑΣ ΩΣ ΠΡΟΤΥΠΟ ΑΝΤΙΠΡΟΛΑΚΤΙΝΑΙΜΙΚΗΣ ΔΡΑΣΗΣ ΘΕΙΟΛΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΩΓΩΝ".

Στην Συνεδρίαση ήταν παρόντες οι κ.κ.:

1. Νικ. Χατζηλιάδης, Καθηγητής Ανόργανης Χημείας, Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
2. Δημ. Ασημακόπουλος, Αναπληρωτής Καθηγητής ΩΡΛ, Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
3. Αγγ. Ευαγγέλου, Αναπληρωτής Καθηγητής Φυσιολογίας, Ιατρικού Τμήματος, Παν/μίου Ιωαννίνων, επιβλέπων
4. Βασ. Καλφακάκου, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Φυσιολογίας, Ιατρικού Τμήματος Παν/μίου Ιωαννίνων, μέλος τριμελούς
5. Νικ. Δαλκαλίτσης, Επικουρος Καθηγητής Μαιευτικής-Γυναικολογίας, Παν/μίου Ιωαννίνων, μέλος τριμελούς

Απουσίαζε, λόγω υποχρεώσεων, η κ. Νίκη Αγνάντη, Καθηγήτρια Παθολογικής Ανατομίας, Ιατρικού Τμήματος Πανεπιστημίου Ιωαννίνων και ο κ. Δημ. Γλάρος, Καθηγητής Ιατρικού Τμήματος Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Ο κ. Ακρίβης παρουσιάζει την διδακτορική του διατριβή, αναλύει τα δεδομένα της μελέτης και τα συμπεράσματα της έρευνας.

Εν συνεχεία υποβάλλονται ερωτήσεις από την Εξεταστική Επιτροπή.

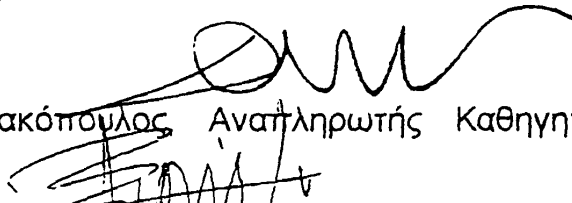
Αποχωρεί ο υποψήφιος και η Επιτροπή σύμφωνα με τον νόμο, κρίνει την πρωτοτυπία και την συμβολή της διατριβής στην επιστήμη, ως και την επίδοση του υποψηφίου.

Η Επιτροπή αφού συζήτησε και εξέτασε τα δεδομένα αποδέχεται την διδακτορική διατριβή ομόφωνα και απονέμει τον τίτλο του διδάκτορα του Ιατρικού Τμήματος του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, στον κ. Χριστόδουλο Ακρίβη με τον βαθμό "ΑΡΙΣΤΑ".

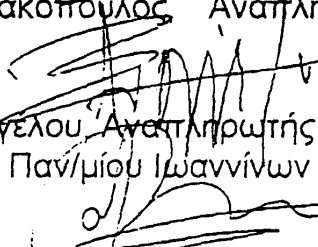
Η ΕΠΤΑΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ



Νικ. Χατζηλιάδης, Καθηγητής Ανόργανης Χημείας, Πανεπιστημίου Ιωαννίνων



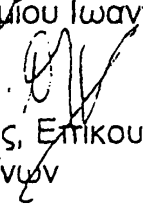
Δημ. Ασημακόπουλος, Αναπληρωτής Καθηγητής ΩΡΛ, Πανεπιστημίου Ιωαννίνων



Αγγ. Ευαγγελου, Αναπληρωτής Καθηγητής Φυσιολογίας, Ιατρικού Τμήματος, Παν/μίου Ιωαννίνων



Βασ. Καλφακάκου, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Φυσιολογίας, Ιατρικού Τμήματος Παν/μίου Ιωαννίνων



Νικ. Δαλκαλίτσης, Επίκουρος Καθηγητής Μαιευτικής-Γυναικολογίας, Παν/μίου Ιωαννίνων



ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΚΕΦΑΛΑΙΑ	ΣΕΛΙΔΑ
-ΠΡΟΛΟΓΟΣ.....	5
-ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	7
-ΕΙΣΑΓΩΓΗ	8
Προλακτίνη	8
Φυσιολογία και Βιοχημεία.....	8
Ρύθμιση και Έκκριση.....	11
-ΥΠΕΡΠΡΟΛΑΚΤΙΝΑΙΜΙΑ.....	13
Παθολογική Υπερπρολακτιναιμία.....	14
Εκτίμηση της Υπερπρολακτιναιμίας.....	15
Συμπτώματα.....	15
Αιτίες της υπερπρολακτιναιμίας.....	16
Σύνδρομο κενού τουρκικού εφιππίου.....	24
Φαρμακευτική αγωγή.....	25
Χειρουργική αντιμετώπιση.....	30
-ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	34
-ΠΡΟΛΑΚΤΙΝΗ ΚΑΙ ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ.....	35
-Η ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΓΑΛΟΥΧΙΑΣ.....	36
-ΘΕΙΟΛΙΚΕΣ (ΣΟΥΛΦΥΔΡΥΛΙΚΕΣ) ΕΝΩΣΕΙΣ ΚΑΙ	
-ΥΠΕΡΠΡΟΛΑΚΤΙΝΑΙΜΙΑ.....	39
-Η Ν-2-ΜΕΡΚΑΠΤΟΠΡΟΠΙΟΝΥΛΙΚΗ ΓΛΥΚΙΝΗ.....	43
-ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ.....	46
-ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	47
-ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ.....	48
Δοκιμασία διέγερσης με θυρεοειδοεκλυτική ορμόνη.....	56
Μέθοδος μέτρησης της προλακτίνης ορού.....	57
In vitro έλεγχος της αντίδρασης της προλακτίνης με	
την 2-MPG.....	60
-ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	65



Αποτελέσματα εργαστηριακών εξετάσεων.....	66
Κλινική εκτίμηση απόδοσης των αγωγών.....	68
Αποτελέσματα μετρήσεων της προλακτίνης στις ομάδες της μελέτης.....	69
Αποτελέσματα της διέγερσης με TRH.....	75
Αποτελέσματα του in vitro ελέγχου αντίδρασης της Προλακτίνης με την 2-MPG.....	79
Αποτελέσματα συσχετίσεων.....	84
Υποκειμενικά ενοχλήματα(παρενέργειες) από την χορή- γηση των αντιπρολακτιναιμικών.....	85
-ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	86
-ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	95
-ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	97
-ABSTRACT.....	100
-ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	103



ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η προλακτίνη, είναι μία σημαντική ορμόνη του προσθίου λοβού της υπόφυσης με σημαντικές φυσιολογικές δράσεις, μεταξύ των οποίων και η συμμετοχή της στην σύνθεση και έκκριση γάλακτος κατά την περίοδο της λοχείας.

Παρόλα αυτά η υπερέκκριση προλακτίνης προκαλεί σημαντικές παθοφυσιολογικές διαταραχές, που χαρακτηρίζουν τα καλούμενα υπερπρολακτιναιμικά σύνδρομα.

Παρά το ότι η φαρμακευτική αντιμετώπιση των υπερπρολακτιναιμικών συνδρόμων εξελίσσεται ραγδαία, εντούτοις διάφορα προβλήματα ενέχονται στην προσπάθεια αντιμετώπισής τους, μεταξύ των οποίων η αντίσταση στα διάφορα φαρμακευτικά προϊόντα και οι εμφανιζόμενες παρενέργειες είναι από τα σημαντικότερα.

Τα παραπάνω γίνονται πιο σοβαρά όταν για ιατρικούς λόγους ή λόγους αισθητικής απαιτείται η διακοπή της γαλουχίας, κατά την οποία η υπερέκκριση προλακτίνης θεωρείται φυσιολογική. Εκεί τα χρησιμοποιούμενα μέχρι σήμερα φάρμακα εκτός από την πιθανή εμφάνιση αντοχής, προκαλούν συχνά παρενέργειες οι οποίες μερικές φορές είναι σοβαρές. Για τους παραπάνω λόγους η χρησιμοποίηση νέων φαρμακευτικών ουσιών οι οποίες μπορεί να αντιμετωπίσουν την υπερπρολακτιναιμία, με ελάχιστες ή μηδενικές παρενέργειες είναι σημαντική τόσο για την αντιμετώπιση της φυσιολογικής υπερπρολακτιναιμίας της γαλουχίας, όσο και για τις περιπτώσεις παθολογικών υπερπρολακτιναιμιών ανθεκτικών στην μέχρι τώρα χρησιμοποιούμενη φαρμακευτική αγωγή.

Μεταξύ των διαφόρων ουσιών που θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν για τους λόγους, οι σουλφυδρυλικές ενώσεις(-SH), έχουν δώσει στα πειραματόζωα ενθαρυντικά αποτελέσματα. Παράλληλα έχουν προσφέρει σημαντική βοήθεια στην μελέτη των μηχανισμών έκκρισης της προλακτίνης.

Από τις ενώσεις αυτές, η N-2-(μερκαπτοπροπιονυλική)-γλυκίνη, είναι μία από τις εγκεκριμένες ουσίες που χρησιμοποιούνται σε μία σειρά παθολογικών καταστάσεων και θεωρείται παράλληλα η ισχυρότερη και η λιγότερο τοξική από τις φαρμακευτικά χρησιμοποιούμενες σουλφυδρυλικές ενώσεις. Έτσι η σουλφυδρυλική αυτή ένωση χρησιμοποιήθηκε ως πρότυπο για την μελέτη των αντιπρολακτιναιμικών δράσεων στην φυσιολογική προλακτιναιμία της γαλουχίας.

Η παρούσα διδακτορική διατριβή ξεκίνησε το 1992 και το κλινικοεργαστηριακό της μέρος ολοκληρώθηκε το 1999.

Το υλικό της μελέτης αποτέλεσαν λεχωίδες της Μαιευτικής-Γυναικολογικής Κλινικής του ΠΓΝ Ιωαννίνων «Γ. Χατζηκώστα».

Επιθυμώ να ευχαριστήσω θερμά τον κ. Άγγελο Ευαγγέλου, Αναπλ. Καθηγητή Φυσιολογίας, για την ανάθεση του θέματος και για την καθοδήγησή του και την συμβολή του στην εκπόνηση της διδακτορικής μου διατριβής. Σημαντική στην προσπάθεια αυτή ήταν επίσης η συμβολή της κ. Βασιλικής Καλφακάκου Αναπλ. Καθηγήτριας Φυσιολογίας και του κ. Νικόλαου Δαλκαλίτση Επικ. Καθηγητή Μαιευτικής- Γυναικολογίας, μελών της Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής, τους οποίους ευχαριστώ θερμά.

Ευχαριστίες επίσης οφείλω στους διευθυντές της Κλινικής μου Δρ. Νικόλαο Παπανικολάου και Δρ. Νικόλαο Αντωνίου και τον αναπληρωτή διευθυντή κ. Αθανάσιο Τσουκανέλη, οι οποίοι όχι μόνο διέθεσαν τις νοσηλευόμενες στην Κλινική, αλλά με ενθάρρυναν στην προσπάθειά μου και με βοήθησαν με τις υποδείξεις τους και τις γνώσεις τους στην ολοκλήρωση της μελέτης.

Θα ήταν τέλος παράλειψή μου να μην ευχαριστήσω θερμά τον κ. Ιωάννη Κρητικάκο, Βιοχημικό του ΠΓΝΙ, για την τεχνική βοήθεια που μου προσέφερε στον προσδιορισμό της προλακτίνης, καθώς και την κα Πάτρα Βεζυράκη, Επικ. Καθηγήτρια Φυσιολογίας και τον κ. Χαράλαμπο Αγγελίδη, Επικ. Καθηγητή Βιολογίας για την πολύτιμη βοήθεια και καθοδήγηση στην εκτέλεση των ηλεκτροφορητικών μεθόδων και την εκτίμηση των αποτελεσμάτων τους.

Ευχαριστώ επίσης τον Δρ. Ιωάννη Παπαγιάννη, Περιβαλλοντολόγο για την συμβολή του στην στατιστική επεξεργασία των ευρημάτων μας και τον υποψήφιο διδάκτορα του εργαστηρίου Φυσιολογίας Χριστόφορο Θωμά, Βιολόγο για την βοήθεια στην δακτυλογράφηση και απόδοση του κειμένου. Τέλος ευχαριστώ θερμά τον Δρ. Δημήτριο Κιόρτση, ενδοκρινολόγο, για τις εύστοχες υποδείξεις του και την επιμέλεια στο ενδοκρινολογικό και μεθοδολογικό τμήμα της μελέτης

Η παρούσα διδακτορική διατριβή αποτελείται από το Γενικό μέρος στο οποίο παραθέτονται οι σύγχρονες γνώσεις για την Φυσιολογία και την βιοχημεία της προλακτίνης καθώς και για τις παθολογικές και φυσιολογικές υπερπρολακτιναιμίες και τα μέχρι σήμερα δεδομένα των επιδράσεων των σουλφυδρυλικών παραγώγων

στην προλακτιναιμία και το Ειδικό μέρος όπου αναφέρεται το υλικό και οι μέθοδοι της μελέτης, τα αποτελέσματα , η συζήτησή τους και τα συμπεράσματα και η βιβλιογραφία της διδακτορικής μου διατριβής.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ



ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η ΠΡΟΛΑΚΤΙΝΗ

ΙΣΤΟΡΙΑ

Η προλακτίνη ανακαλύφθηκε το 1928 . Αρχικά , η γαλακτοπαραγωγός δράση περιγράφηκε μόνο στα θηλαστικά . Θεωρήθηκε ότι στους ανθρώπους η προλακτίνη αποτελούσε μέρος του μορίου της αυξητικής ορμόνης. Αργότερα, το 1970 η προλακτίνη αναγνωρίστηκε ως νέα ορμόνη, διαφορετική από την αυξητική και ακόμη αργότερα απομονώθηκε από την υπόφυση . Ήδη από το 17^ο αιώνα ήταν γνωστό ότι τα αλκαλοειδή της εργοταμίνης μπορούσαν να καταστείλουν τη γαλακτοφορία . Το 1971 ανακαλύφθηκε ότι η βρωμοκρυπτίνη , ένα φάρμακο που χρησιμοποιούνταν στη νόσο του Parkinson λόγω της ντοπαμινομimetικής της δράσης , μπορούσε να καταστείλει την έκκριση της προλακτίνης . Έτσι αυτό μπορούσε να χρησιμοποιηθεί στη θεραπεία ασθενών με συμπτωματική υπερπρολακτιναιμία , των οποίων έως τότε οι προοπτικές ήταν χειρουργείο ή ακτινοθεραπεία .

ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΒΙΟΧΗΜΕΙΑ

Η προλακτίνη είναι μια πρωτεΐνη που αποτελείται από 197-199 αμινοξέα και δομικά ομοιάζει με την αυξητική ορμόνη και το ανθρώπινο πλακουντιακό γαλακτογόνο . Πιστεύεται ότι οι 3 ορμόνες προέρχονται από κοινή προγονική πρωτεΐνη , η οποία δημιουργήθηκε 60 χιλιάδες χρόνια πριν . Η προλακτίνη έχει ποικίλες λειτουργίες στα διάφορα είδη , αλλά υπάρχουν πολλές ομόλογες κωδικοποιητικές αλληλουχίες στο γονίδιο της προλακτίνης οι οποίες διατηρήθηκαν κατά τη διάρκεια της εξέλιξης (Speroff, 1994) . Η προλακτίνη κωδικοποιείται από ένα και μόνο γονίδιο αλλά το μόριό της είναι ακόμη ετερογενές εξαιτίας τροποποιήσεων στην αντιγραφή και τη μετάφραση, που συμπεριλαμβάνουν πολυμερισμό , γλυκοζυλίωση και φωσφορυλίωση . Το κύριο μέρος της προλακτίνης δεν είναι γλυκοζυλιωμένο (75%) . Η αναλογία αυξάνει ακόμη περισσότερο κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και επίσης στην περίπτωση προλακτινωμάτων . Ο λόγος γι'αυτό είναι άγνωστος (Brue, 1992) . Υπάρχουν

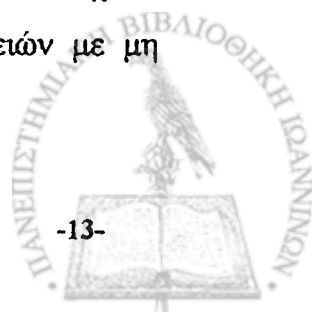
τουλάχιστον 5 ισομερή της προλακτίνης . Αυτό είχε περιπλέξει προηγούμενες ανοσοεκτιμήσεις, όπου είχαν χρησιμοποιηθεί πολυκλωνικά αντισώματα . Σήμερα χρησιμοποιούνται περισσότερο ειδικές δοκιμασίες με μονοκλωνικά αντισώματα . Η κυρίως κυκλοφορούσα μορφή προλακτίνης είναι ένα πολυπεπτίδιο με 23Kda . Υπάρχει επίσης μία ανοσοδραστική ‘μεγάλη’ προλακτίνη (50Kda) η οποία είναι ένα διμερές, και μια μακροπρολακτίνη, ‘μεγάλη-μεγάλη’ προλακτίνη (160 Kda) . Παλαιότερα πιστευόταν ότι αυτές οι μεγάλες μορφές ήταν ολιγομερή της προλακτίνης . Πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι είναι συμπλέγματα αντιγόνου-αντισώματος της προλακτίνης με την ανοσοσφαιρίνη G . Στη μακροπρολακτιναιμία , ένα νέο σύνδρομο , ανευρίσκονται ασθενείς με αυξημένα επίπεδα προλακτίνης , αποτελούμενα βασικά από μακροπρολακτίνη , η οποία έχει χαμηλή βιολογική δραστηριότητα . Αυτοί οι ασθενείς συνήθως στερούνται κλινικών συμπτωμάτων . Ωστόσο αυτά τα συμπλέγματα αντιγόνου-αντισώματος μπορεί να είναι ασταθή και διαχωριζόμενα , προκαλώντας έτσι συμπτωματική υπερπρολακτιναιμία . Ο ίδιος μηχανισμός μπορεί να απαντηθεί σε περιόδους με χαμηλά επίπεδα ινσουλίνης, όταν συμπλέγματα ινσουλίνης και αντισώματα έναντι της ινσουλίνης διαχωρίζονται και προκαλούν υπογλυκαιμία . Υπάρχουν αρκετές γνωστές περιπτώσεις με σημαντικά αυξημένα επίπεδα προλακτίνης , αλλά χωρίς καθόλου κλινικά συμπτώματα και χωρίς να έχει πιστοποιηθεί αδένωμα της υπόφυσης . Δεν είναι ευαίσθητοι οι ασθενείς στη θεραπεία με αγωνιστές της ντοπαμίνης και εκτεταμένη έρευνα έδειξε ότι η προλακτίνη τους ήταν κυρίως μακροπρολακτίνη . Αυτό πρέπει να το σκέπτεται κανείς σε περιπτώσεις όπου τα εργαστηριακά ευρήματα δεν ταιριάζουν με τα κλινικά . Η αιτία δημιουργίας των αντισωμάτων δεν είναι γνωστή . Μπορεί να βρεθεί σε περιπτώσεις λεμφοκυτταρικής υποφυσίτιδας αλλά δε συσχετίζεται καθόλου με προλακτινώματα, όγκους του ΚΝΣ ή εγκυμοσύνη (Lindstedt 1994, Hattori 1992) . Η προλακτίνη εκκρίνεται κυρίως από τα λακτοτρόπα κύτταρα της πρόσθιας υπόφυσης. Υπάρχει επίσης παραγωγή στο φθαρτό του ενδομητρίου και στο μυομήτριο . Στην εγκυμοσύνη η συγκέντρωση της προλακτίνης αυξάνεται στο αμνιακό υγρό , γι’αυτό αυτή η προλακτίνη μπορεί να είναι σημαντική στη ρύθμιση υγρών και ηλεκτρολυτών . Η προλακτίνη ελαττώνει τη διαπερατότητα των εμβρυικών υμένων από την εμβρυική προς τη μητρική πλευρά . Τα επίπεδα της προλακτίνης του αμνιακού υγρού είναι χαμηλότερα σε παθολογικές κήσεις , όπως προεκλαμψία και πολυυδράμνιο , αλλά αυτό δε φαίνεται να έχει κλινική σημασία . Η προλακτίνη που παράγεται από την εμβρυική υπόφυση δρα

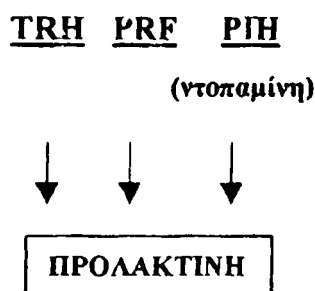
ως αντιδιουρητική ορμόνη και σε κάποιο βαθμό ρυθμίζει το ισοζύγιο υγρών και ηλεκτρολυτών του εμβρύου . Η θεραπεία με βρωμοκρυπτίνη στη διάρκεια της εγκυμοσύνης καταστέλλει τη μητρική και εμβρυική παραγωγή προλακτίνης αλλά δεν επηρεάζει την προλακτίνη του αμνιακού υγρού , ούτε την ανάπτυξη του εμβρύου (Speroff 1994) . Η προλακτίνη εκκρίνεται κατά ώσεις , με 13 ως 14 peaks το 24^ο, κάθε 90 λεπτά . Υπάρχουν ενδείξεις ύπαρξης μιας κοινής υποθαλαμικής ή υποφυσιακής γεννήτριας , αφού διακρίνεται ένας συγχρονισμός μεταξύ των ώσεων της προλακτίνης , της ωχρινोटρόπου , της ωοθυλακιотρόπου ορμόνης και της κορτιζόλης . Διακοπή στο στέλεχος της υπόφυσης δεν επηρεάζει το ρυθμό των ώσεων αλλά αυξάνει το εύρος τους . Αυξημένο εύρος μπορούμε να δούμε τη νύχτα κατά τη διάρκεια ύπνου non-REM . Άλλοι παράγοντες που μπορούν να ερεθίσουν την έκκριση προλακτίνης είναι το άγχος , η πρόσληψη τροφής (ειδικότερα τα αμινοξέα όπως η αργινίνη), ερεθισμός του στήθους και θηλασμός-ρούφηγμα (σπάνια στους άνδρες), καθώς και η άνοδος των οιστρογόνων πριν την ωοθυλακιотρρηξία (Molitch 1992, Blackwell 1992, Sarapura 1993) . Το υπεριοιστρογονικό περιβάλλον στην κύηση προκαλεί υπερπλασία των λακτοτρόπων με κίνδυνο μεγέθυνσης ενός ήδη υπάρχοντος αδενώματος . Τα επίπεδα της προλακτίνης αυξάνουν σταδιακά στη διάρκεια της κύησης , αυξανόμενα ως 10 με 40 φορές μέχρι το τέλος . Για το φαινόμενο αυτό πιστεύεται ότι ο μηχανισμός είναι καταστολή του ανασταλτικού παράγοντα της προλακτίνης (prolactin-inhibiting factor) στον υποθάλαμο, μέσω των οιστρογόνων , και απευθείας ερεθισμός για τη σύνθεση προλακτίνης από την υπόφυση . Προλακτίνη απαιτείται για τη σύνθεση της καζεΐνης , η οποία είναι απαραίτητη για την έκκριση του μητρικού γάλατος . Τα υψηλά επίπεδα οιστρογόνων και προγεστερόνης εμποδίζουν την παραγωγή γάλατος στη διάρκεια της κύησης . Μετά τον τοκετό η συγκέντρωση των στεροειδών ελαττώνεται και αυτό πυροδοτεί την έναρξη παραγωγής μητρικού γάλατος . Σε μία γυναίκα που δε θηλάζει χρειάζεται περίπου μία εβδομάδα για να φθάσουν τα επίπεδα προλακτίνης εκείνα μιας μη εγκύου . Τα επίπεδα των γυναικών που θηλάζουν πέτουν σταδιακά και μετά παραμένουν σε μέτρια επίπεδα (40-50 ng/mL) για όσο διάστημα συντηρείται ο θηλασμός . Η θηλαστική κίνηση παράγει υψηλά επίπεδα προλακτίνης, τα οποία είναι απαραίτητα για τη συνέχιση του θηλασμού . Αυτή η θηλαστική υπερπρολακτιναιμία δρα τόσο περιφερικά στις ωοθήκες, όσο, κι ακόμη περισσότερο , στον υποθάλαμο, δημιουργώντας έτσι κατάσταση ανωοθυλακιотρρηξίας και αμηνόρροιας, η οποία συνοδεύει το θηλασμό. Αυτή είναι μία

μορφή φυσικής αντισύλληψης που επιτρέπει να μεσολαβεί κάποιος χρόνος μεταξύ των γεννήσεων, γεγονός απαραίτητο, ιδίως στις αναπτυσσόμενες χώρες (Speroff 1994). Έχουν περιγραφεί μεμονωμένες περιπτώσεις μη-ιατρογενούς, αποκλειστικής ανεπάρκειας προλακτίνης. Αυτοί οι ασθενείς έχουν αλακτασία και συχνά εμμηνορυσιακές διαταραχές. Παλαιότερα νόμιζαν πως ένα ελάχιστο ποσό της ορμόνης χρειαζόταν για την ωοθυλακιορρηξία (1-3ng/mL), αλλά το γεγονός ότι οι περισσότεροι από αυτούς τους ασυνήθιστους ασθενείς συνέλαβαν χωρίς ιατρική θεραπεία αντιτίθεται σε αυτή την υπόθεση (Falk RJ 1992).

ΡΥΘΜΙΣΗ ΚΑΙ ΕΚΚΡΙΣΗ

Η κύρια ρύθμιση της προλακτίνης γίνεται μέσω του τονικού ανασταλτικού ελέγχου που ασκείται από τον παράγοντα που αναστέλλει την προλακτίνη (prolactin inhibiting factor PIF). Η ντοπαμίνη είναι PIF (ανασταλτικός παράγων) στον άνθρωπο. Άξονες από τους πυρήνες τοξοειδή και μεσοκουλιακό του υποθαλάμου εκκρίνουν ντοπαμίνη στο πυλαίο σύστημα που περιβάλλει την υπόφυση, όπου συνδέεται με D₂ υποδοχείς πάνω στα κύτταρα. Τα επίπεδα της προλακτίνης αυξάνονται όταν υπάρχει διακοπή στο στέλεχος της υπόφυσης ή όταν η υπόφυση μεταμοσχεύεται σε μέρος εκτός του εγκεφάλου, πχ στο νεφρό. Η ντοπαμίνη δρα ως νευροορμόνη και καταστέλλει την έκκριση της υποφυσιακής προλακτίνης όπως και την έκκριση της γοναδοτροπίνης (GnRH) από τον υποθάλαμο. Οι υποδοχείς ντοπαμίνης της πρόσθιας υπόφυσης είναι του υποτύπου D₂ και μεσολαβούν στην ανασταλτική δράση της ντοπαμίνης αναστέλλοντας το ένζυμο αδενυλ-κυκλάση. Αυτό συνεπάγεται ελάττωση της παραγωγής του cAMP και επίσης μεταβάλλει τη συγκέντρωση του ενδοκυττάριου ασβεστίου, το οποίο τελικά αναστέλλει την απελευθέρωση προλακτίνης. Οι ποικίλες επιδράσεις που δημιουργούνται μέσω της ενεργοποίησης των υποδοχέων D₂ επηρεάζονται από αρκετές πρωτεΐνες G οι οποίες λειτουργούν ως διακόπτες που σταματούν την αδενυλ-κυκλάση. Υπάρχουν τουλάχιστον δύο υποτύποι υποδοχέων ντοπαμίνης στο ΚΝΣ. Οι υποδοχείς D₁ διεγείρουν την αδενυλ-κυκλάση, αντίθετα με τους D₂. Οι διαφορετικές επιδράσεις που παρατηρούνται μετά από φυσιολογικό και φαρμακευτικό ερεθισμό των διαφόρων υποτύπων υποδοχέων εξηγεί μερικώς τις παρενέργειες που παρατηρούνται στη διάρκεια θεραπειών με μη ιδιόκτους αγωνιστές της ντοπαμίνης.





Σχήμα 1: Κύριοι παράγοντες που ρυθμίζουν την έκκριση της προλακτίνης (TRH=εκλυτική ορμόνη της θυρεοειδοτρόπου, PRF= εκλυτικός παράγοντας της προλακτίνης PIF= ανασταλτική ορμόνη της προλακτίνης)

Η βρωμοκρυπτίνη δεν είναι ένας ειδικός D_2 αγωνιστής . Επιπρόσθετα, ενεργεί σαν ανταγωνιστής στους D_1 υποδοχείς, α_1 αδρενοϋποδοχείς και υποδοχείς σεροτονίνης (Wood DF 1991, Bevan SJ 1992, Besser GM 1990). Οι νευροδιαβιβαστές γ-αμινοβουτυρικό οξύ (GABA) και πεπτίδιο συσχετιζόμενο με τη γοναδοτροπίνη (gonadotropin associated peptide GAP), επίσης έχουν δράση PIF, αλλά, είναι ασθενέστερη από τη ντοπαμίνη και αμφισβητούμενης φυσιολογικής σημασίας, τουλάχιστον στον άνθρωπο. Επίσης υπάρχουν πολλοί εκλυτικοί παράγοντες προλακτίνης (PRL-releasing factors, PRF) . Η θυρεοτροπίνη (TRH) διεγείρει και τη σύνθεση και την απελευθέρωση της προλακτίνης από φυσιολογικά λακτοτρόπα και από αδενώματα . Όμως ο φυσιολογικός της ρόλος δεν είναι ξεκάθαρος .

Εξουδετέρωση της TRH με αντιορό δεν επηρεάζει την ανταπόκριση της προλακτίνης στη θηλαστική κίνηση (Molitch ME 1992). Οι γοναδοτροπίνες φαίνονται ικανές να προκαλέσουν μια παροδική υπερπρολακτιναιμία . Η προλακτίνη αυξάνεται παροδικά σε γυναίκες που υπόκεινται σε ωθητική διέγερση με γοναδοτροπίνες για εξωσωματική γονιμοποίηση και επίσης μετά από χειρουργικό ευνουχισμό . Η μεγαλύτερη αύξηση συμβαίνει μετά από ένεση ανθρώπινης χοριακής γοναδοτροπίνης (HCG) . Αυτό επίσης παρατηρείται παροδικά μετά από αφαίρεση ωοθήκης . Μια μελέτη υγιών γυναικών με τακτικούς καταμήνιους κύκλους δείχνει σύγχρονες ώσεις LH, FSH, PRL. Αυτές οι γυναίκες μπορεί επίσης να έχουν αυξημένα επίπεδα προλακτίνης τη νύχτα , ταυτόχρονα με το peak των οιστρογόνων στο διάστημα περί την ωοθυλακιωρρηξία (Speroff L 1994,

Asukai K 1993, Huang K 1991). Αυτό δείχνει πως υπάρχει κοινός ρυθμιστικός μηχανισμός και για τις γοναδοτροπίνες και για την προλακτίνη . In vitro μελέτες με καλλιέργειες κυττάρων δείχνουν ότι η GnRH διεγείρει την έκκριση προλακτίνης μέσω αλληλεπιδράσεων ανάμεσα στις γοναδοτροπίνες και στα λακτοτρόπα. Υποψήφιος γι' αυτόν τον παρακρινή παράγοντα μπορεί να είναι η LH alpha υποομάδα, η οποία διεγείρει υποφυσιακά κύτταρα σε καλλιέργειες . Ο φυσιολογικός ρόλος της διεγερτικής επίδρασης των γοναδοτροπινών στην έκλυση προλακτίνης είναι άγνωστος , αλλά δείχνει ένα νέο τρόπο με τον οποίο μπορεί κανείς να επηρεάσει την έκκριση προλακτίνης (Crosignani PG 1991, Inaudi P 1992). Η παροδική υπερπρολακτιναιμία που ακολουθεί την ωοθηκική διέγερση πιστευόταν παλιότερα να επηρεάζει την ωοθηκική ανταπόκριση και το ποσοστό επιτυχίας της εξωσωματικής γονιμοποίησης, και για το λόγο αυτό χορηγούσαν βρωμοκρυπτίνη στο ίδιο διάστημα . Όμως νεότερες ελεγχόμενες μελέτες έδειξαν ότι η βρωμοκρυπτίνη δεν επηρεάζει την έκβαση της εξωσωματικής (Asukai K 1993, Crosignani PG 1991). Επιπροσθέτως στον ανασταλτικό έλεγχο που ασκείται από την ντοπαμίνη στο πυλαίο αίμα, η προλακτίνη φαίνεται να ρυθμίζει η ίδια την έκκρισή της μέσω ενός σύντομου feedback με ανάστροφη ροή από την υπόφυση προς τον υποθάλαμο . Το αγγειοδραστικό εντερικό πεπτίδιο (Vasoactive Intestinal Peptide VIP) μπορεί εδώ να λειτουργεί σαν αυτοκρινής ρυθμιστής και να διεγείρει τη σύνθεση και την απελευθέρωση της προλακτίνης . Σε πειραματικές μελέτες , άλλα σύμπλοκα όπως τα οπιούχα, η χολοκυστοκίνη, η ουσία P, η ωκυτοκίνη, η βαζοπρεσίνη και η σεροτονίνη έχειδειχθεί να έχουν διεγερτική δράση στην έκκριση προλακτίνης . Έτσι πολλές διαφορετικές ουσίες λαμβάνουν μέρος στην πολύπλοκη ενδοκρινή, παρακρινή και αυτοκρινή ρύθμιση της έκκρισης προλακτίνης (Molitch ME 1992, Blackwell RE 1992, Sagarura V 1993). Ο υποδοχέας της προλακτίνης (PRLr) ανήκει στη σουπερ-ομάδα των υποδοχέων κυτοκίνης/αυξητικής ορμόνης/προλακτίνης. Τα μέλη αυτής της οικογένειας δεν περιέχουν επίτοπους της κινάσης της τυροσίνης αλλά σχετίζονται με κυτταροπλασματικές κινάσες της τυροσίνης της οικογένειας Jak (Janus Kinases) (Lebrun JJ 1995).

ΥΠΕΡΠΡΟΛΑΚΤΙΝΑΙΜΙΑ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η υπερπρολακτιναιμία είναι μια σχετικά συχνή ενδοκρινική ανωμαλία που οφείλεται σε αυξημένη έκκριση προλακτίνης (PRL) από την υπόφυση. Η υπερπρολακτιναιμία προκαλεί ανωορρηξία και στειρότητα αλλά μπορεί να επηρεάσει γυναίκες όλων των ηλικιών και γι' αυτό πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψιν σε θέματα που αφορούν την αναπαραγωγή και την εμμηνόπαυση. Η αιτιολογία, όπως και η φυσική ιστορία της υπερπρολακτιναιμίας ποικίλουν. Είναι σημαντικό να τα γνωρίζουμε όλα αυτά για να μπορούμε να ορίσουμε τη θεραπεία και να εκτιμήσουμε ασθενείς με υπερπρολακτιναιμία.

ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΥΠΕΡΠΡΟΛΑΚΤΙΝΑΙΜΙΑ

Η προλακτίνη του ορού πρέπει να εξετάζεται ρουτίνα σε ασθενείς που αντιμετωπίζονται για στειρότητα, διαταραχές του κύκλου, γαλακτόρροια και υποφυσιακά αδενώματα (Sarapura V 1993, Batrinos ML 1994). Η εξέταση γίνεται πρωί ή απόγευμα τουλάχιστον μία ώρα μετά από γεύμα. Έχοντας υπ' όψιν την κατά ώσεις έκκριση, μια ελαφρώς αυξημένη τιμή πρέπει να επιβεβαιώνεται με επανειλημμένα δείγματα (Molitch ME 1992). Το ανώτερο όριο της φυσιολογικής τιμής προλακτίνης ορού ποικίλλει ανάμεσα στους διαφόρους συγγραφείς. Όμως αν το ανώτερο όριο είναι στα $20\text{ng/mL}=470\text{mU/L}$ ($\text{PRL ng/mL} \times 23,3 = \text{mU/L}$) έχει κανείς μια κωδωνοειδή κατανομή των τιμών συμπεριλαμβανομένου του 97% των γυναικών με ή χωρίς διαταραχές του κύκλου εντός αυτού του εύρους (Batrinos ML 1994). Τιμές μεταξύ 16 και 20ng/mL αντιπροσωπεύουν τα άνω όρια και απαντώνται μόνο σε ένα μικρό ποσοστό αυτών των γυναικών. Τιμές προλακτίνης από 21 έως 30ng/mL πρέπει να επιβεβαιώνονται με επόμενα δείγματα αλλά και να ζητείται ο συνήθης έλεγχος για πιθανό προλακτίνωμα, παρότι αυτό είναι πολύ σπάνιο σε τέτοιες σειρές. Σε μέτρια υπερπρολακτιναιμία ($31-49\text{ng/mL}$), η συχνότητα μικροαδενωμάτων είναι υψηλότερη, ειδικά όταν συσχετίζεται με γαλακτόρροια και διαταραχές του καταμήνιου κύκλου (60%). Η συχνότητα της υπερπρολακτιναιμίας σε γυναίκες με δευτεροπαθή αμηνόρροια είναι 10%. Η πλειοψηφία αυτών των γυναικών

έχει τιμές ανώτερες από 30ng/mL, που εισηγούνται προλακτίνωμα. Σε αυτή τη μελέτη 4199 γυναικών ο επιπολασμός των προλακτινωμάτων ήταν 3%, γεγονός που συμφωνεί με προηγούμενες πληθυσμιακές μελέτες (Batrinos ML 1992).

ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΗΣ ΥΠΕΡΠΡΟΛΑΚΤΙΝΑΙΜΙΑΣ

Με προσεκτική λήψη ιστορικού, φυσική εξέταση, δοκιμασίες θυρεοειδικής λειτουργίας και τεστ κύησης, μπορεί κανείς να αποκλείσει όλα τα άλλα αίτια εκτός από υποθαλαμο-υποφυσιακή νόσο. Αρχικά γίνεται ένας πλήρης ενδοκρινολογικός έλεγχος. Μετρήσεις της TSH, T3, T4, της αυξητικής ορμόνης, της ACTH και της ελεύθερης κορτιζόλης των ούρων θα αποκαλύψουν όγκο που εκκρίνει TSH, μεγαλακρία, ή νόσο του Cushing. Για να εκτιμηθεί η παρουσία υποθαλαμο-υποφυσιακής νόσου θα πρέπει να γίνουν αξονική ή μαγνητική τομογραφία και έλεγχος οπτικών πεδίων. Εκτίμηση με απεικόνιση της υπόφυσης είναι βασική, ακόμη και σε γυναίκες με ήπια αύξηση της προλακτίνης (20-30ng/mL), για να μην παραβλεφθεί ένα ψευδοπρολακτίνωμα ή ένας μη εκκριτικός όγκος. Αυτά μόνο σπάνια ανταποκρίνονται στη βρωμοκρυπτίνη (10-50%) και αν δεν αντιμετωπισθούν υπάρχει κίνδυνος για συνεχιζόμενη αύξησή τους και πίεση του οπτικού χιάσματος (Molitch ME 1992, Stewart PM 1993). Εξέταση οπτικών πεδίων με περιμετρία Goldmann εφαρμόζεται σε ασθενείς με επέκταση πάνω από το τουρκικό εφίππιο ή αύξηση του όγκου σε απόσταση μικρότερη από 2mm από το οπτικό χίασμα (Blackwell 1992). Τα περισσότερα μη εκκριτικά αδενώματα αποκαλούνται «γοναδοτροπινώματα» αλλά εκκρίνουν την α-υπομονάδα της FSH, ή την α-υπομονάδα της LH, και μπορεί να χρησιμοποιηθούν σαν δείκτης του όγκου εκτός από περιπτώσεις μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών εξαιτίας της αυξημένης έκκρισής τους, που συνοδεύει την έκκριση των γοναδοτροπινών (Speroff L 1994). Δοκιμασίες δυναμικής διέγερσης και καταστολής με TSH, χλωροπρομαζίνη και L-Dopa εγκαταλείφθηκαν γιατί δεν είχαν συμπερασματικά αποτελέσματα (Molitch ME 1994).

ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ

Τα πιο κοινά συμπτώματα στις γυναίκες είναι δευτεροπαθής αμηνόρροια, ελαττωμένη λίμπιντο, διαταραχές του κύκλου και γαλακτόρροια. Η γαλακτόρροια ορίζεται ως μη φυσιολογική έκκριση από το μαστό, η οποία δεν έχει σχέση με κύηση ή γαλουχία. Άλλες νόσοι του μαστού συχνά παρουσιάζουν αποχρωματισμένη έκκριση από μεμονωμένο πόρο. Η γαλακτόρροια απαντάται σε όλες τις διαφορετικές περυστώσεις που προκαλούν υπερπρολακτιναιμία, αλλά, επίσης συμβαίνει σε γυναίκες με φυσιολογικά επίπεδα προλακτίνης. Σε αυτές τις γυναίκες πιστεύεται ότι οφείλεται σε αυξημένη ευαισθησία του μαστού στην προλακτίνη ή εναλλακτικά, σε μια παροδική υπερπρολακτιναιμία (βλέπε κατωτέρω). Ευτυχώς, παρατεταμένη γαλακτόρροια στα πλαίσια χρονίως αυξημένων επιπέδων προλακτίνης δε φαίνεται να αυξάνει τον κίνδυνο για καρκίνο του μαστού. Όταν τα οιστρογόνα είναι χαμηλά, λιγότερες από τις μισές γυναίκες με υπερπρολακτιναιμία, επίσης έχουν γαλακτόρροια. Μπορεί να δοθεί θεραπεία με αγωνιστές της ντοπαμίνης και είναι δραστική ακόμα και με φυσιολογικά επίπεδα προλακτίνης (Gadir AA 1992, Padilla SL 1985). Ο υπογοναδισμός που οφείλεται σε υπερπρολακτιναιμία μπορεί να οδηγήσει σε στειρότητα αλλά επίσης και σε οστεοπόρωση και πιθανή καρδιαγγειακή νόσο λόγω των χαμηλών οιστρογόνων. Πολύ συχνά μια νόσος της ενήλικης ζωής, η υπερπρολακτιναιμία, μπορεί να εμφανιστεί σε παιδιά προεφηβικής ηλικίας και να οδηγήσει σε πρωτοπαθή αμηνόρροια. Τα μακροαδενώματα μπορούν να προκαλέσουν πονοκεφάλους και διαταραχές των οπτικών πεδίων και επίσης υποϋποφυσιασμό δευτερογενώς από την πίεση του όγκου στις γειτνιάζουσες δομές (Serrì O 1994).

ΑΙΤΙΕΣ ΥΠΕΡΠΡΟΛΑΚΤΙΝΑΙΜΙΑΣ

Η παθολογική υπερπρολακτιναιμία έχει ποικίλλα αίτια. Τα συνηθέστερα είναι τα προλακτινώματα, ο υποθυρεοειδισμός και η θεραπεία με ψυχότροπα φάρμακα.

Αντιψυχωσικά

Τα αντιψυχωσικά φάρμακα μπορούν να μπλοκάρουν τους υποδοχείς της ντοπαμίνης στα λακτοτρόπα της υπόφυσης και να εμποδίσουν τη φυσιολογική μέσω ντοπαμίνης αναστολή της απελευθέρωσης προλακτίνης. Υπάρχει μια σχέση δόσης-ανταπόκρισης ανάμεσα στην ποσότητα του αντιψυχωσικού φαρμάκου που χορηγείται και του επιπέδου αύξησης της προλακτίνης. Αυτή η αύξηση συνήθως ξεπερνά τα όρια μετά την πρώτη εβδομάδα θεραπείας. Σε χρόνια θεραπεία, τα επίπεδα της προλακτίνης συνήθως παραμένουν αυξημένα αλλά σε μικρότερο βαθμό. Φυσιολογικά επίπεδα παρατηρούνται σε περίπου 30% των γυναικών υπό θεραπεία. Μετά τη διακοπή της θεραπείας με τα αντιψυχωσικά, τα επίπεδα της προλακτίνης επιστρέφουν στα φυσιολογικά εντός δύο ημερών. Η γαλακτόρροια είναι το πλέον θορυβώδες σύμπτωμα, που μπορεί να επηρεάσει περισσότερες από τις μισές ασθενείς υπό θεραπεία, συνήθως προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με υψηλότερα επίπεδα οιστρογόνων. Ελάττωση της δόσης του αντιψυχωσικού ή, αν είναι δυνατόν διακοπή της θεραπείας είναι η θεραπεία εκλογής εφ'όσον υπάρχουν συμπτώματα. Αλλαγή σε άλλο φαρμακο δεν είναι πιθανό να επιτύχει, εξαιτίας των όμοιων παρενεργειών. Λιγότερο φαίνεται να επηρεάζει τις συγκεντρώσεις της προλακτίνης η clozapine. Δοκιμάστηκε βρωμοκρυπτίνη σε συμπτωματικούς ασθενείς που χρειαζόταν συνεχή θεραπεία με αντιψυχωσικά. Βελτιώνει τη γαλακτόρροια, αν και δεν την εξαλείφει εντελώς. Σαν αποτέλεσμα των χαμηλών δόσεων, ψυχιατρικές παρενέργειες της βρωμοκρυπτίνης σπανίως συμβαίνουν. Θεραπεία με αντικαταθλιπτικά, βενζοδιαζεπίνες και λίθιο δύναται να προκαλέσει ήπια υπερπρολακτιναιμία αλλά σπάνια συνοδευόμενη από κλινικά συμπτώματα. Αλλα πιθανά αίτια πρέπει να διερευνηθούν (Marken PA 1992).

Υποθυρεοειδισμός

Ο πρωτοπαθής υποθυρεοειδισμός μπορεί να προκαλέσει μέτρια υπερπρολακτιναιμία μέσω των αυξημένων επιπέδων TRH. Ασθενείς με από μακρού υποθυρεοειδισμό και μια διογκωμένη υπόφυση και επίσης συμπτωματική υπερπρολακτιναιμία, μπορεί εσφαλμένα να διαγνωσθούν ως έχοντες προλακτίνωμα. Υποκατάσταση με θυροξίνη θα επαναφέρει στα φυσιολογικά τα επίπεδα προλακτίνης και το μέγεθος της υπόφυσης.

Επιπρόσθετα αίτια

Υπάρχει ένα σχετικά υψηλό ποσοστό συνύπαρξης υπερπρολακτιναιμίας και πολυκυστικής νόσου ωοθηκών (30%). Υποθέτουμε πως γι' αυτό ευθύνονται τα χρονίως αυξημένα επίπεδα οιστρογόνων. Η υπερπρολακτιναιμία αυτών των ασθενών είναι συνήθως μέτρια και απαντά στη βρωμοκρυπτίνη (Falashi P 1986). Η κίρρωση και η νεφρική ανεπάρκεια επίσης συσχετίζονται με την υπερπρολακτιναιμία που οφείλεται σε τροποποιημένη υποθαλαμική ρύθμιση της προλακτίνης. Σποραδικά μπορεί να παρατηρηθεί έκτοπη παραγωγή από καρκίνο πνεύμονος ή νεφρού, ωοθηκικό τεράτωμα ή μύωμα (Speroff L 1994, Molitch ME 1992). Υποθαλαμικοί όγκοι (κρανιο-φαρυγγιώματα) και άλλες νόσοι όπως η σαρκοείδωση και το ηωσινόφιλο κοκκίωμα, τα οποία διαστρέφουν και πιέζουν τον μίσχο της υπόφυσης, πιστεύεται πως προκαλούν υπερπρολακτιναιμία μέσω ελαττωμένης μετάδοσης του PRF αλλά με συνεχιζόμενη δραστηριότητα του PRF. Αυτό υποστηρίζεται από την παρατήρηση ότι ασθενείς με πλήρη διακοπή του μίσχου έχουν μεγαλύτερη τάση να έχουν χαμηλότερα επίπεδα προλακτίνης απ' ότι ασθενείς που έχουν μόνο πίεση στο στέλεχος (Molitch ME 1992).

Παροδική υπερπρολακτιναιμία

Η παροδική υπερπρολακτιναιμία περιγράφηκε σαν η ηπιότερη μορφή της νόσου που προκαλεί στειρότητα μέσω ωχρινικής ανεπάρκειας. Μια υποομάδα στειρών ασθενών με υπερβολική απάντηση της προλακτίνης στην TRH αποδείχθηκε να έχει γαλακτόρροια, ωχρινική ανεπάρκεια και ανωοθυλακιορρηκτικούς κύκλους. Αυτοί οι ασθενείς έχουν υψηλά βασικά επίπεδα προλακτίνης και επίσης νυκτερινή και παροδική υπερπρολακτιναιμία κατά τη διάρκεια του καταμήνιου κύκλου. Ένας πιθανός μηχανισμός θα μπορούσε να είναι η αυξημένη ευαισθησία των υποδοχέων στην προλακτίνη κεντρικά στον άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης ή περιφερικά στο μαστό και την ωοθήκη (Asukai K1993, Gadir AA 1992, Padilla SL 1985). Παλαιότερα χορηγούνταν σε ευπρολακτιναιμικές ανωοθυλακιορρηκτικές γυναίκες βρωμοκρυπτίνη, εμπειρικά κατά κάποιον τρόπο, γιατί υπέθεταν πως βελτιώνει τα ποσοστά επίτευξης κύησης. Πρόσφατες ελεγχόμενες μελέτες έδειξαν ότι δεν κερδίζουμε τίποτε χορηγώντας βρωμοκρυπτίνη σε ωοθυλακιορρηκτικές γυναίκες με ανεξήγητη στειρότητα. Στα τρωκτικά η προλακτίνη αναστέλλει τη μετατροπή των ανδρογόνων σε οιστρογόνα μπλοκάροντας το ένζυμο

αρωματάση πάνω στην επιφάνεια των κοκκιωδών κυττάρων, γεγονός που προκαλεί τον υποοιστρογονισμό που παρατηρείται μαζί με την υπερπρολακτιναιμία (Blackwell RE 1992). Στον άνθρωπο η κατάσταση είναι περισσότερο πολύπλοκη. Φυσιολογικά επίπεδα προλακτίνης φαίνεται να είναι απαραίτητα για φυσιολογική ωχρινοποίηση (Falk RJ 1992), ενώ υψηλά επίπεδα αναστέλλουν τη σύνθεση και της προγεστερόνης και της οιστραδιόλης. Υπάρχει 4πλάσια έως 6πλάσια αύξηση της συγκέντρωσης προλακτίνης στα θυλάκια σε σχέση με τον ορό. Αν τα επίπεδα του ορού ξεπεράσουν τα 100ng/mL, όλα τα θυλάκια γίνονται άτρητα. Παλαιότερες μελέτες έδειξαν ότι τα θυλάκια είναι περισσότερο ευαίσθητα στην περίσσεια προλακτίνης κατά την περίοδο της αποκατάστασης. Ιατρογενώς προκαλούμενη υπερπρολακτιναιμία με μετοκλοπραμίδη, έναν ανταγωνιστή των υποδοχέων ντοπαμίνης, που χορηγείται στη διάρκεια της ωχρινικής φάσης, δε φαίνεται να επηρεάζει την ωχρινική φάση ή τα επίπεδα προγεστερόνης. Ο κύριος λόγος που η υπερπρολακτιναιμία προκαλεί ανωοθυλακιωρηξία και χαμηλά επίπεδα οιστρογόνων είναι υποθαλαμικός, εφ'όσον η υπερπρολακτιναιμία επάγει αυξημένα επίπεδα ντοπαμίνης που καταστέλλουν την κατά ώσεις έκκριση του GnRH (Speroff L 1994). Συμπερασματικά, είναι δύσκολο να καθορίσουμε εάν υπάρχει ή δεν υπάρχει μια κατάσταση παροδικής υπερπρολακτιναιμίας που μπορεί να ευθύνεται για στειρότητα. Περιστασιακά αυξημένα επίπεδα προλακτίνης πρέπει να ερμηνεύονται προσεκτικά. Ευπρολακτιναιμικές γυναίκες με γαλακτόρροια απαιτούν εκτεταμένη εκτίμηση και αντιμετώπιση.

Ιδιοπαθής υπερπρολακτιναιμία

Όταν δεν εντοπίζεται ακριβής αιτία, η υπερπρολακτιναιμία καλείται ιδιοπαθής. Πολλές περιπτώσεις οφείλονται σε μικροαδένωμα το οποίο δεν ανιχνεύεται με τις σύγχρονες απεικονιστικές μεθόδους. Η αξονική τομογραφία δε μπορεί να διακρίνει μικρά αδενώματα (<2mm) από φυσιολογικό υποφυσιικό ιστό. Με τη μαγνητική τομογραφία η ειδικότητα είναι πολύ υψηλή (90-100% των αληθώς θετικών επιβεβαιώθηκαν από μεταγενέστερο χειρουργείο). Όμως η ευαισθησία της μαγνητικής τομογραφίας δεν έχει ακόμη καθορισθεί. Η ιδιοπαθής υπερπρολακτιναιμία αποτελεί περισσότερο από το ένα τρίτο του συνόλου των ασθενών με υπερπρολακτιναιμία. Πολλοί από αυτούς τους ασθενείς παρουσιάζουν συμπτώματα (Sluijmer AV 1992). Μακροχρόνια παρακολούθηση

δείχνει ότι το ένα τρίτο θεραπεύεται αυτόματα και περίπου το 10-15% εξελίσσεται σε μικροαδένωμα σε διάστημα 2-6 ετών (Molitch ME 1992). Συμπερασματικά η κατάσταση είναι αυτοπεριοριζόμενη και πιθανώς έχει μια παθοφυσιολογία διαφορετική από την παθοφυσιολογία των αδενωμάτων. Η εξάλειψη δεν επηρεάζεται ούτε από τη θεραπεία με τη βρωμοκρυπτίνη, ούτε με την εγκυμοσύνη. Αξονική τομογραφία πρέπει να γίνεται κατά την αρχική εκτίμηση και πριν από προγραμματισμένη εγκυμοσύνη. Ειδάλλως επαρκούν ετήσιες μετρήσεις των επιπέδων της προλακτίνης. Θεραπεία χορηγείται σε ασθενείς με γαλακτόρροια που δημιουργεί προβλήματα ή με ανωθυλακιορρηκτική στειρότητα και επίσης, για να εμποδιστεί η οστεοπόρωση σε σχέση με τον υπογοναδισμό (Speroff L 1994, Sluijmer AV 1992). Άλλο αίτιο ανεξήγητης υπερπρολακτιναιμίας είναι η μακροπρολακτιναιμία, δηλαδή, η παρουσία αντισωμάτων έναντι της προλακτίνης που δημιουργούν μία μακροπρολακτίνη με χαμηλή βιοδραστικότητα και μόνο ελαφρά συμπτώματα (βλέπε ανωτέρω) (Lindstedt G 1994, Hattori N 1992).

Προλακτινώματα

Τα προλακτινώματα είναι το συχνότερο αίτιο ενδογενούς υπερπρολακτιναιμίας. Η νόσος όμως μπορεί να προκληθεί από οποιονδήποτε όγκο του κεντρικού νευρικού συστήματος που σχετίζεται με τον τονικό ανασταλτικό έλεγχο της ντοπαμίνης από τον υποθάλαμο. Η ακριβής ιστοπαθολογική διάγνωση τίθεται μόνο μετά από χειρουργείο. Για όσο διάστημα το αδένωμα ανταποκρίνεται στη θεραπεία με αγωνιστές της ντοπαμίνης δε χρειάζεται να εξασφαλίσουμε διάγνωση. Τα προλακτινώματα διακρίνονται σε μικροαδενώματα (<10mm) και μακροαδενώματα. Γενικά, υπάρχει κάποιος συσχετισμός ανάμεσα στο μέγεθος του αδενώματος και των επιπέδων προλακτίνης του ορού. Αυτή η σχέση όμως δεν είναι απόλυτη. Μεγάλοι όγκοι με μάλλον χαμηλά επίπεδα προλακτίνης είναι συχνά μη-προλακτινοεκκριτικά αδενώματα που προκαλούν πίεση στο στέλεχος της υπόφυσης. Υπάρχει ακόμη διχογνωμία για τον πραγματικό επιπολασμό των προλακτινωμάτων. Σε παλιότερες μελέτες που βασίστηκαν σε βιοψίες, μικροαδενώματα βρέθηκαν σε 27% των γυναικών, από τα οποία 40% ήταν προλακτινώματα βασίζόμενα στην ανοσοκυτταροχημεία. Τα περισσότερα από αυτά είχαν μικροσκοπικό μέγεθος, μη ανιχνεύσιμο με τις τρέχουσες απεικονιστικές μεθόδους και αντιμετωπίστηκαν ως τυχαία

ευρήματα. Ο επιπολασμός των ανιχνεύσιμων (>3%) αδενωμάτων καταγράφηκε να είναι 3% σε πιο πρόσφατες πληθυσμιακές μελέτες (Batrinov ML 1992, Cunnah D 1991). Τα προλακτινώματα ανεξαρτήτως μεγέθους, έχουν υψηλότερο επιπολασμό σε νεαρότερες ηλικιακές ομάδες. Προσβάλλονται περισσότερο γυναίκες παρά άνδρες, πιθανώς λόγω της διεγερτικής δράσης των οιστρογόνων. Τα μακροαδενώματα είναι λιγότερο συχνά αλλά συχνότερα μεγαλύτερα στους άνδρες, το οποίο πιθανώς οφείλεται στο μακρότερο χρονικό διάστημα πριν εμφανιστούν τα συμπτώματα. Η αιτιολογία των προλακτινωμάτων δεν είναι πλήρως γνωστή. Μια θεωρία εικάζει πως προκαλούνται από μετάλλαξη των γονιδίων που κωδικοποιούν τους D_2 υποδοχείς στο χρωμόσωμα 11 (Wood DF 1991). Αυτό θα μπορούσε μετά να οδηγήσει σε αλλαγή στη δομή ή στη λειτουργία των υποδοχέων ντοπαμίνης και να οδηγήσει περαιτέρω σε ανεπαρκή ή απύσχα επίδραση της ντοπαμίνης πάνω στην έκκριση της προλακτίνης. Τα προλακτινώματα σπανίως είναι κακοήγη αλλά, δείχνουν σημεία νεοπλασίας. Μελέτες κυτταρικών καλλιιεργειών κυττάρων αδενώματος έδειξαν ότι αυτά τα κύτταρα συχνά είναι μονοκλωνικά. Αυτό μπορεί να υποστηρίξει την αιτιολογική θεωρία της σωματικής μετάλλαξης.

Ψευδοπρολακτινώμα:

Πρόκειται για υποφυσιακό όγκο που δεν εκκρίνει προλακτίνη αλλά που προκαλεί υπερπρολακτιναιμία λόγω πίεσης του μίσχου της υπόφυσης. Η ευρεία χρήση της αξονικής τομογραφίας δημιούργησε τα 'Incidentalomas' (incidental=τυχαίος), δηλαδή, κλινικά και βιοχημικά ανενεργή, μη-εξελισσόμενα υποφυσιακά αδενώματα που ανακαλύπτονται τυχαίως. Παλαιότερα αυτοί οι ασθενείς υπόκεινταν συχνά σε χειρουργείο, αλλά πιο πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι η μεγάλη πλειοψηφία των μικρο- και μακρο-incidentalomas δεν εξελίσσονται, τουλάχιστον όχι χωρίς συμπτώματα (Donovan LE 1995). Η πορεία θυμίζει εκείνη ενός μικροαδενώματος. Εναλλακτικές διαγνώσεις είναι: υποφυσιακό αδένωμα, μετάσταση, γλοιώμα, κρανιοφαρυγγίωμα, έμφρακτο, μηνιγγίωμα, σαρκοείδωση, ανεύρυσμα και υποφυσίτιδα.

Λειτουργική υπερπρολακτιναιμία:

Υποφυσιακή διόγκωση οφειλόμενη σε υπερπλασία, χωρίς αδένωμα, είναι ασυνήθης αλλά μπορεί να παρατηρηθεί σε μη αντιμετωπιζόμενο πρωτοπαθή

υποθυρεοειδισμό, σε όγκους που εκκρίνουν αυξητική ορμόνη, κατά την κύηση, και στη λειτουργική υπερπρολακτιναιμία. Αυτή είναι μια κατάσταση με ευρεία διακύμανση των επιπέδων της προλακτίνης από μέρα σε μέρα και με εκσεσημασμένη αύξηση της προλακτίνης σε απάντηση στην TRH. Αν ο ασθενής χειρουργηθεί με την υποψία υπάρχοντος αδενώματος, σε ιστοπαθολογικό επίπεδο θα βρεθεί μόνο υπερπλασία των λακτοτρόπων. Είναι σημαντικό να διακρίνουμε αυτή την κατάσταση από ένα προλακτινίωμα. Στα αδενώματα που εκκρίνουν προλακτίνη τα επίπεδα της προλακτίνης είναι συνεχώς αυξημένα, η απάντηση στην TRH είναι συνήθως αμβλυμένη, ο υποφυσιακός μίσχος είναι συχνά ασύμμετρα εκτοπισμένος από τη μέση γραμμή, και υπάρχει μια ανομοιογενής ένταση σήματος στην αξονική τομογραφία. Η αιτιολογία είναι άγνωστη, αλλά ενέχεται μια ανισορροπία οιστραδιόλης-προγεστερόνης. Περαιτέρω εξέλιξη σε αδένωμα είδαμε στα τρωκτικά αλλά όχι στον άνθρωπο.

Μικροαδένωμα:

Η πλειοψηφία των μικροαδενωμάτων είναι προλακτινώματα, τα οποία είναι σε διάμετρο μικρότερα από 10 χιλιοστά. Συμπτώματα που χρήζουν αντιμετώπισης περιλαμβάνουν: ενοχλητική γαλακτόρροια, αμηνόρροια και στειρότητα. Τα μικροαδενώματα συχνά προκαλούν μια μέτρια αύξηση της προλακτίνης, αλλά τιμές και πάνω από 100ng/mL μπορεί να σημειωθούν (Stewart PM 1993). Θεραπεία χορηγείται με αγωνιστές ντοπαμίνης. Η βρωμοκρυπτίνη επαναφέρει στα φυσιολογικά την προλακτίνη και τον ωθητικό υπογοναδισμό στο 90% περίπου των ασθενών. Διακοπή της θεραπείας πρέπει να δοκιμάζεται ανά διατία. Συντομότερα διαστήματα απλά αυξάνουν τον κίνδυνο της υποτροπής. Σε 20-30% των ασθενών η κατάσταση αυτή δεν υποστρέφει, και ιδιαίτερα όχι μετά από κύηση που προκλήθηκε με βρωμοκρυπτίνη. Ο μηχανισμός δεν είναι ξεκάθαρος, αλλά η σχέση αυτή γίνεται ισχυρότερη μετά από επανειλημμένες κύσεις (Rasmussen C 1989, Cunnah D 1991, Ampudia X 1992). Υποτροπές συνήθως συμβαίνουν μέσα στους πρώτους δύο ή τρεις μήνες μετά την κατάπαυση της θεραπείας. Οι ασθενείς με μικροαδενώματα πρέπει να εκτιμώνται με αξονική τομογραφία και προλακτίνη ορού κάθε χρόνο για τα πρώτα δύο χρόνια. Αν δεν υπάρχουν συμπτώματα, ετήσια μέτρηση της προλακτίνης είναι επαρκής στη συνέχεια. Μακροχρόνια

παρακολούθηση μετά από 6-8 χρόνια δείχνει ότι 95% των μικροαδενωμάτων δε μεγενθύνεται (Molitch ME 1992, Blackwell RE 1992). Υπήρξαν περιπτώσεις αύξησης της προλακτίνης χωρίς συνοδό αύξηση όγκου αλλά δεν υπήρξαν περιπτώσεις ανάπτυξης όγκου χωρίς αύξηση των επιπέδων προλακτίνης (Speroff L 1994, Molitch ME 1992). Επιπρόσθετα στις ενδοκρινικές εκδηλώσεις που σχετίζονται με τα αυξημένα επίπεδα προλακτίνης, οι ασθενείς με μακροαδενώματα συχνά έχουν χρόνιες κεφαλαλγίες και επίσης διαταραχές των οπτικών πεδίων. Αυτό οφείλεται σε πίεση του οπτικού χιάσματος. Τα δύο τρίτα των ασθενών με διαταραχές των οπτικών πεδίων αναπτύσσουν κλασσική αμφικροταφική ημιανοψία και οι υπόλοιποι έχουν ασύμμετρα ελλείμματα. Άλλα συμπτώματα είναι: υδροκέφαλος, σπασμοί, διαταραχές προσωπικότητας, και παραλύσεις κρανιακών νεύρων που οφείλονται σε ελαττωμένη ροή του εγκεφαλονωτιαίου υγρού (Bevan JS 1992). Υποφυσιακή ανεπάρκεια συχνά οφείλεται σε συμπίεση του στελέχους, παρά σε τραυματισμό του ιδίου του αδένα. Με τη θεραπεία αυτό συχνά αποκαθίσταται στο φυσιολογικό καθώς το αδένωμα συρρικνώνεται (Cunna D 1991). Κακοήγη αλλά και μεταστατικά αδενώματα επίσης συμβαίνουν αλλά είναι πολύ σπάνια. Τέτοιοι όγκοι αναπτύσσονται όπως τα μηνιγγιώματα, κατά μήκος της σκληράς μηνιγγας και εισβάλλουν στους σπηραγγώδεις κόλπους (Blackwell RE 1992). Η πλειονότητα των μακροαδενωμάτων απαντούν καλά στη θεραπεία με αγωνιστές της ντοπαμίνης. Με τη βρωμοκρυπτίνη υπάρχει ελάττωση των επιπέδων προλακτίνης και του μεγέθους του όγκου σε περίπου 90% των περιπτώσεων. Οι μισοί από τους όγκους αυτούς συρρικνώνονται σε μέγεθος σε ποσοστό πάνω από 50%. Αρχικά, οι πολύ αυξημένες τιμές προλακτίνης του ορού δεν έχουν αρνητική επίδραση στα αποτελέσματα. Στην πραγματικότητα, μετρίως αυξημένα επίπεδα προλακτίνης (80-170 ng/mL) σχετίζονται με πτωχότερα αποτελέσματα, αφού μισοί από αυτούς τους όγκους συνιστούν μη-εκκριτικά αδενώματα που ανταποκρίνονται στη βρωμοκρυπτίνη μόνο στο 10-50% των περιπτώσεων (Bevan SJ 1992, Besser GM 1990). Δεν υπάρχει ισχυρή συσχέτιση ανάμεσα στην υποστροφή του όγκου και στην πτώση της προλακτίνης, αλλά η συρρίκνωση του αδενώματος πάντοτε έπεται της πτώσης των επιπέδων προλακτίνης. Υπάρχει πολύ μεγάλη εξατομικευμένη διακύμανση χρόνου πριν φανεί η ανταπόκριση. Πάντως, οι περισσότεροι ασθενείς ανταποκρίνονται μέσα στις πρώτες τρεις μέρες, με οπτική βελτίωση και υποχώρηση του όγκου. Αυτό επιβεβαιώνεται ακτινολογικά μέσα σε δύο εβδομάδες. Το αδένωμα συρρικνώνεται γρήγορα τους πρώτους 2-3 μήνες και με πιο

κανονικούς ρυθμούς αργότερα. Ιατρική θεραπεία μπορεί να ξεκινήσει ακόμη και αν ο ασθενής έχει οπτικές διαταραχές τη στιγμή της ανακάλυψης. Σε τέτοια περίπτωση, θα επιτύχουμε υψηλότερες συγκεντρώσεις ορού χορηγώντας παρεντερικά τη βρωμοκρυπτίνη, ενέργεια που γενικά οδηγεί σε ταχεία υποχώρηση του όγκου εντός δύο ημερών (Besser GM 1990, Cunnah D 1991, Ciccarelli E 19891). Σχεδόν το 90% των ασθενών με οπτικές διαταραχές απαντούν στη θεραπεία. Ανακούφιση των συμπτωμάτων συχνά παρατηρείται πριν γίνουν ορατές οι ακτινολογικές διαφορές. Η ανταπόκριση στη θεραπεία θα καθορίσει αν οι οπτικές διαταραχές είναι προσωρινές ή πρέπει να θεωρούνται μόνιμες. Αν οι οπτικές διαταραχές παραμένουν παρά την ελάττωση του όγκου, συνήθως δεν υπάρχει τίποτε περισσότερο να προσφερθεί χειρουργικά (Molitch ME 1992). Όσο ο ασθενής είναι ασυμπτωματικός δεν υπάρχει λόγος να σκεπτόμαστε επιπρόσθετη θεραπεία μόνο και μόνο επειδή το αδένωμα παραμένει ορατό στην αξονική τομογραφία. Το τελικό αποτέλεσμα όσον αφορά την ελάττωση του όγκου μπορεί να καθορισθεί μόνο μετά από 2 με 3 χρόνια από την έναρξη της θεραπείας (Besser GM 1990). Αν δεν επιστρέψει η έμμηνος ρύση παρότι η προλακτίνη αποκαταστάθηκε στο φυσιολογικό και ο όγκος υποχώρησε, πρέπει κανείς να σκεφτεί βλάβη από πίεση πάνω στα γοναδοτρόπα της υπόφυσης (Lamberts SWJ 1991). Αν η βρωμοκρυπτίνη διακοπεί μετά από μακροχρόνια θεραπεία, η υπερπρολακτιναιμία συνήθως επιστρέφει μέσα σε 6 μήνες στην πλειονότητα των ασθενών (90%). Εκ νέου ανάπτυξη του αδενώματος συνήθως χρειάζεται μακρύτερο χρόνο, ίσως επειδή γύρω του έχει αναπτυχθεί ίνωση. Παρατηρήθηκε ότι βραχεία θεραπεία (για λιγότερο από ένα έτος) με βρωμοκρυπτίνη, έχει ένα αναστρέψιμο κυτταροστατικό αποτέλεσμα, ενώ πιο μακροχρόνια θεραπεία (για περισσότερο από τρία χρόνια) έχει μη αναστρέψιμο κυτταροκτόνο δράση και αυξάνει τις πιθανότητες μόνιμης ύφεσης. Μια εναλλακτική λύση στη διακοπή της θεραπείας είναι η σταδιακή μείωση στη ελάχιστη δραστική δόση, δηλαδή, βρωμοκρυπτίνη 2,5 mg/day (Bevan SJ 1992, Besser GM 1990).

ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΚΕΝΟΥ ΤΟΥΡΚΙΚΟΥ ΕΦΙΠΠΙΟΥ (EMPTY SELLA SYNDROME)

Αν υπάρχει μια συγγενής ευενδοτότητα του εφειπιακού διαφράγματος, ο υπαραχνοειδής χώρος μπορεί να προσεκβάλλει κάτω, εντός του υποφυσιακού κολώματος και να

διαχωρίσει τον υποφυσιακό αδένα από τον υποθάλαμο. Η κατάσταση αυτή ομοιάζει με όγκο σε μια συγκεκριμένη ακτινολογική λήψη. Κενό τουρκικό εφίππιο προκύπτει επίσης μετά από χειρουργείο, ακτινοθεραπεία ή έμφρακτο υποφυσιακού όγκου. Κενό τουρκικό εφίππιο ανευρίσκεται στο 5% των αυτοψιών και κατά κυριαρχία σε γυναίκες. Γαλακτόρροια και υπερπρολακτιναιμία είναι ενδείξεις συνυπάρχοντος προλακτινώματος. Σε αυτή την περίπτωση, κενό τουρκικό εφίππιο δημιουργήθηκε πιθανώς λόγω εμφράκτου του όγκου. Η κατάσταση είναι κατά τα άλλα καλοήθης και συνήθως δεν εξελίσσεται σε υποφυσιακή ανεπάρκεια. Ασθενείς με συνυπάρχουσα υπερπρολακτιναιμία ή γαλακτόρροια και κενό τουρκικό εφίππιο πρέπει να εκτιμώνται κάθε χρόνο με έλεγχο της προλακτίνης και επίσης ακτινολογικά για να αποκλεισθεί τυχόν εξέλιξη του όγκου (Speroff L 1994).

ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ

Η βρωμοκρυπτίνη υπήρξε ο 'χρυσός κανών' για τη θεραπεία της υπερπρολακτιναιμίας από την εισαγωγή της το 1971. Παρόλα τα καλά αποτελέσματα της βρωμοκρυπτίνης, οι φαρμακολόγοι ψάχνουν για νέους ανταγωνιστές της ντοπαμίνης, με μακρότερο χρόνο δράσης και λιγότερες παρενέργειες. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες και η μη ανοχή σε κάποιον από τους αγωνιστές ντοπαμίνης μπορούν συχνά να αποφευχθούν με αλλαγή σε κάποια άλλη ουσία.

ΒΡΩΜΟΚΡΥΠΤΙΝΗ

Η βρωμοκρυπτίνη είναι ένα ημι-συνθετικό αλκαλοειδές της εργοταμίνης που διεγείρει τους D₂ υποδοχείς και αναστέλλει την έκκριση της προλακτίνης. Η βρωμοκρυπτίνη είναι αγωνιστής στους D₂ υποδοχείς αλλά έχει ανταγωνιστική δράση στους D₁ υποδοχείς, τους α₁-αδρενουποδοχείς, και τους υποδοχείς της σεροτονίνης. Η απορρόφηση της βρωμοκρυπτίνης από το έντερο είναι ταχεία αλλά όχι πλήρης. Πάνω από το 90% μεταβολίζεται με το πρώτο πέρασμα στο ήπαρ. Απεκκρίνεται κύρια διαμέσου της χολής. Στη θεραπεία της υπερπρολακτιναιμίας οι δόσεις είναι μόνο το ένα δέκατο αυτών που χορηγούνται στη θεραπεία της νόσου Parkinson (Speroff L 1994). Μέσω της διέγερσης των D₂-υποδοχέων, η βρωμοκρυπτίνη ελαττώνει την ποσότητα του cAMP και επίσης επιδρά στο turnover του ενδοκυττάριου ασβεστίου. Ελάττωση του cAMP έχει ως άμεσο

αποτέλεσμα την αναστολή της απελευθέρωσης προλακτίνης (εντός ωρών) και απώτερο αποτέλεσμα (εντός ημερών) την ελαττώμενη μεταγραφή και σύνθεση της προλακτίνης. Τα επίπεδα της προλακτίνης πείπτουν ταχέως μετά την έναρξη της θεραπείας, και μάλιστα συχνά στο 25% των αρχικών τιμών μέσα σε 6 ώρες. Η βρωμοκρυπτίνη επίσης αυξάνει τη λυσοσωμιακή αποδόμηση της προλακτίνης μέσα στα λακτοτρόπα κύτταρα (Bevan SJ 1992). Οι παρενέργειες είναι συνήθεις αρχικά (10-60%) και είναι η αιτία της μη ανοχής σε περίπου 5% των ασθενών (Molitch ME 1992, Ginsburg J 1992). Γαστρεντερικές ανεπιθύμητες ενέργειες όπως ναυτία, έμετοι, και κοιλιακοί σπασμοί πιστεύεται ότι προκαλούνται από τοπική δράση στον εντερικό βλεννογόνο. Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι: ίλιγγος, ορθοστατική υπόταση και νωθρότητα. Αυτά οφείλονται σε χαλάρωση των λείων μυικών ινών των σπλάχνων και αναστολή της δραστηριότητας του συμπαθητικού. Ψυχωσικές αντιδράσεις παρατηρούνται στο 1% των ασθενών. Σε μεμονωμένες περιπτώσεις η βρωμοκρυπτίνη συσχετίστηκε με αγγειοσυστολή, υπέρταση, αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια και έμφραγμα του μυοκαρδίου. Προυπάρχουσα προεκλαμψία, υπέρταση ή σύγχρονη χορήγηση άλλων συμπαθητικομιμητικών φαρμάκων φαίνεται να συμβάλλει σε αυτές τις ασυνήθιστες αντιδράσεις (Kulig K 1991). Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις της θεραπείας με βρωμοκρυπτίνη είναι συνήθως παροδικές και παρατηρούνται στην αρχή ή σε σχέση με την αύξηση της δόσης. Μπορούν να αποφευχθούν με χαμηλή αρχική δόση (2,5 mg ημερησίως) που χορηγείται μαζί με γεύμα το βράδυ. Αυτή η δόση μπορεί σταδιακά να αυξηθεί στα 2,5 mg δυο φορές ημερησίως την επόμενη εβδομάδα. Τα επίπεδα προλακτίνης μετρώνται μετά από 4-8 εβδομάδες. Η τελική δόση (5 έως 20 mg) συνήθως διαιρείται σε δυο ή τρεις ημερήσιες δόσεις. Ωστόσο μελέτες έχουν δείξει ότι και η εφ'άπαξ ημερήσια χορήγηση είναι εξίσου αποτελεσματική για μερικούς ασθενείς (Rasmussen C 1989, Besser GM 1990, Cunnah D 1991). Τα μακροπρολακτινώματα σπάνια απαιτούν δόσεις ανώτερες από 10mg ημερησίως, αλλά αφού ο όγκος ανταποκρίνεται η δόση μπορεί να διπλασιασθεί (Besser GM 1990). Η κολπική χορήγηση είναι ένας εξαιρετος τρόπος για να αποφευχθούν οι γαστρεντερικές ανεπιθύμητες ενέργειες. Μπορούν να χρησιμοποιηθούν χαμηλότερες δόσεις, αφού σχεδόν 100% του φαρμάκου απορροφάται και αποφεύγεται το πρώτο πέρασμα από το ήπαρ. Μια ταμπλέτα βρωμοκρυπτίνης των 2,5 mg τοποθετείται στον κόλπο το βράδυ. Δεν έχουν παρατηρηθεί παρενέργειες στην κινητικότητα του σπέρματος. Οι μελέτες έδειξαν ότι η δόση των 2,5mg χορηγούμενη κολπικώς προκαλεί άριστες συγκεντρώσεις

προλακτίνης στον ορό για την καταστολή της έκκρισης προλακτίνης. Έτσι, αύξηση της δόσης δε θα είναι γενικά περισσότερη αποτελεσματική. Αποφεύγονται οι συνήθεις παρενέργειες της βρωμοκρυπτίνης και κοιλιακός ερεθισμός συμβαίνει μόνο σε λίγους ασθενείς αλλά σπάνια αυτό οδηγεί σε διακοπή της θεραπείας. Η κοιλιακή χορήγηση φαίνεται να είναι αποτελεσματική εναλλακτική λύση σε γυναίκες που δεν ανέχονται τη θεραπεία από το στόμα, και επίσης σε ομάδες ασθενών που είναι εξαιρετικά ευαίσθητοι στις παρενέργειες, δηλαδή, σε γυναίκες με προεμμηνορρυσιακό σύνδρομο και άλγος στους μαστούς (mastalgia). Σε μερικά κέντρα τώρα εφαρμόζεται η κοιλιακή χορήγηση σε θεραπεία πρώτης γραμμής. Η χορήγηση από το ορθό αποδείχθηκε αδύνατη λόγω έλλειψης απορρόφησης (Speroff L 1994, Sarapura V 1993, Ginsburg J 1992, Jasonni VM 1991). Η βρωμοκρυπτίνη διατίθεται και σε μορφή depot: bromocryptine LAR (Long Acting Repeatably), για ενδομυϊκές ενέσεις με μεσοδιαστήματα μηνός. Μια πολύ ταχεία ανταπόκριση παρατηρείται μετά την έναρξη της θεραπείας γιατί επιτυγχάνονται 10πλάσιες συγκεντρώσεις ορού σε σχέση με τη χορήγηση από το στόμα. Πολλά κέντρα χρησιμοποιούν αυτό το σχήμα χορήγησης όταν ξεκινούν θεραπεία για μακροπρολακτινώματα με επιδείνωση των οπτικών πεδίων. Μια ένεση 50-100 mg bromocryptine LAR χορηγείται αρχικά με δύο εβδομάδες μεσοδιάστημα. Στη συνέχεια οι ενέσεις χορηγούνται με μεσοδιαστήματα ενός μήνα ή αλλάζουν σε θεραπεία από το στόμα (Besser GM 1990, Cunnah D 1991). Τα επίπεδα προλακτίνης συχνά μειώνονται κατά 50% μέσα σε 12 ώρες από την πρώτη ένεση. Στα 2/3 των ασθενών υπάρχει ήδη μια μείωση του μεγέθους του όγκου μετά από 5 ημέρες θεραπείας, και το 80% έχει βελτίωση των οπτικών πεδίων εντός μιας εβδομάδας, συχνά πριν γίνουν ορατές οι αλλαγές ακτινολογικά. Υπάρχει προοδευτική ελάττωση των επιπέδων της προλακτίνης μετά από επανειλημμένες ενέσεις. Να γιατί αποβαίνουν καλά τα αποτελέσματα της μακροχρόνιας θεραπείας. Πιθανό rebound των αυξημένων επιπέδων προλακτίνης πριν την ένεση μπορεί να αποφευχθεί με βράχυνση του μεσοδιαστήματος ανάμεσα στις ενέσεις, παρά με αύξηση της δόσης. Ανεπιθύμητες ενέργειες, συχνά ναυτία και ορθοστατική υπόταση, σημειώνονται μετά την πρώτη ένεση αλλά σπάνια στη συνέχεια. Η depot-BRC είναι η εναλλακτική λύση για ασθενείς που δεν ανέχονται ή αντιστέκονται στη θεραπεία από το στόμα και αυτή είναι η θεραπεία πρώτης γραμμής σε περιπτώσεις με μεγάλα προλακτινώματα και βλάβες των οπτικών πεδίων (Ciccarelli E 1989, Chan CLK 1994, Lengyel AMJ 1993, Espinos JJ 1994). Στην Ευρώπη η βρωμοκρυπτίνη είναι επίσης

διαθέσιμη σε μορφή εφ'άπαξ ημερήσιας χορήγησης (SRO Slow-Releasing Oral), η οποία καταστέλλει τα επίπεδα προλακτίνης για μέχρι 24 ώρες μετά από μια δόση. Αυτή η απλή χορήγηση μπορεί να βελτιώσει τη συνεργασία του ασθενούς (Weingrill CO 1992). Η απορρόφηση της βρωμοκρυπτίνης από το ρινικό βλεννογόνο φάνηκε επωφελής σε μια προκαταρκτική μελέτη και η ρινική οδός μπορεί να αποτελέσει μια αποτελεσματική οδό χορήγησης, όπως συμβαίνει και με άλλα φάρμακα (Cicinelli E 1996).

ΚΙΝΑΓΚΟΛΙΔΗ (QUINAGOLIDE)

Η Quinagolide είναι ένας σχετικά νέος μακράς δράσης μη-εργοταμινικός αγωνιστής της ντοπαμίνης. Είναι ένας σχεδόν εκλεκτικός D_2 αγωνιστής με μόνο περιθωριακή ανταγωνιστική δράση στους α_1 -αδρενοϋποδοχείς, στους D_1 και στους υποδοχείς της σεροτονίνης. Το σύμπλοκο είναι 100 φορές περισσότερο ικανό από τη βρωμοκρυπτίνη στην καταστολή της προλακτίνης και φαίνεται να έχει λιγότερες και ηπιότερες ανεπιθύμητες ενέργειες. Η quinagolide περνά τον αιματο-εγκεφαλικό φραγμό ευκολότερα από τη βρωμοκρυπτίνη και φαίνεται επίσης να έχει μια αντικαταθλιπτική δράση (Besser GM 1990). Οι περισσότεροι ασθενείς που διέκοψαν τη θεραπεία με βρωμοκρυπτίνη φαίνεται να ανέχονται καλύτερα τη quinagolide. Το φάρμακο χορηγείται άπαξ ημερησίως την ώρα του ύπνου με ένα ελαφρύ γεύμα, η αρχική δόση είναι χαμηλή (25μg) και προοδευτικά αυξάνεται. Η συνήθης ημερήσια δόση είναι 75-150μg αλλά μπορεί να αυξηθεί έως 1mg ημερησίως σ'αυτούς που ανταποκρίνονται μερικώς. Με το φάρμακο αυτό υπάρχει μεγαλύτερο θεραπευτικό εύρος εξαιτίας της υψηλότερης συγγένειας με τους D_2 -υποδοχείς και επειδή οι ασθενείς ανέχονται καλύτερα υψηλότερες δόσεις. Μελέτες έδειξαν ότι πάνω από τα μισά αδενώματα που ήταν ανθεκτικά στη βρωμοκρυπτίνη, ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία με τη quinagolide. Μακροχρόνια παρακολούθηση δείχνει ότι τα επίπεδα προλακτίνης έγιναν φυσιολογικά σε 60-70% των υπό θεραπεία ασθενών και επίσης υπάρχει σημαντική μείωση του μεγέθους του όγκου (Van Der Lely AJ 1991).

ΠΕΡΓΟΛΙΔΗ (PERGOLIDE)

Η pergolide είναι ένα συνθετικό παράγωγο της εργολίνης με μακρότερο χρόνο δράσης



από τη βρωμοκρυπτίνη και πιθανώς με λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες. Μετά από μια μοναδική δόση από το στόμα, τα επίπεδα της προλακτίνης καταστέλλονται για 24-48 ώρες. Η pergolide έχει εγκριθεί από το US Food and Drug Administration (FDA) για τη θεραπεία της νόσου Parkinson, αλλά όχι ακόμη για τη θεραπεία της υπερπρολακτιναιμίας. Έχουν γίνει πολλές μελέτες που δείχνουν μια δράση συγκρίσιμη με της βρωμοκρυπτίνης όσον αφορά την επάρκεια και την ανεκτικότητα. Όμως μελέτες καρκινογένεσης δείχνουν αυξημένη συχνότητα νεοπλασιών μήτρας σε τρωκτικά, και γι' αυτό επιπρόσθετες ενδείξεις θεραπείας δεν έχουν εγκριθεί έως σήμερα. Σε αυτές τις μελέτες μια ημερήσια δόση των 25μg χορηγείται αρχικά το βράδυ. Η δόση σταδιακά αυξάνεται στα 75μg ημερησίως για τα μικροαδενώματα και στα 75-150μg ημερησίως για τα μακροαδενώματα (Speroff L 1994, Molitch ME 1992, Bevan JS 1992, Lamberts SWJ 1991).

KAMΠΕΡΓΟΛΙΝΗ (CABERGOLINE)

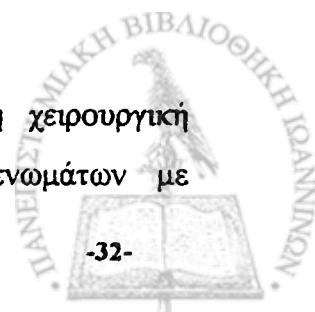
Η cabergoline είναι ένα νέο εργολινικό παράγωγο με εξαιρετικά μακρά δράση αγωνιστού ντοπαμίνης. Τα επίπεδα προλακτίνης μειώνονται μέχρι και για τρεις εβδομάδες μετά από μια μοναδική δόση από το στόμα. Στην Ευρώπη το φάρμακο έχει εγκριθεί για θεραπεία υπερπρολακτιναιμίας λόγω προλακτινώματος, καθώς και για αναστολή της γαλουχίας. Αρκετές πρόσφατες μελέτες, τόσο ανοικτές, μη ελεγχόμενες όσο και τυχαιοποιημένες διπλές-τυφλές μελέτες, έδειξαν ότι η cabergoline είναι εξίσου αποτελεσματική και καλύτερα ανεκτή από τη βρωμοκρυπτίνη στη θεραπεία της υπερπρολακτιναιμίας. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες φαίνεται να είναι ανεξάρτητες της δόσης και λιγότερο σοβαρές εν συγκρίσει με τη βρωμοκρυπτίνη. Για την αναστολή της γαλουχίας, μία μοναδική δόση από το στόμα του 1 mg χορηγείται την πρώτη μετά τον τοκετό ημέρα. Σε γυναίκες με υπερπρολακτιναιμία, 0,5-2mg, χορηγούνται δυο φορές την εβδομάδα. Η cabergoline είναι μια σημαντική πρόοδος στη θεραπεία της υπερπρολακτιναιμίας λόγω της ευκολότερης χορήγησης και, όπως ελπίζουμε, της καλύτερης συνεργασίας του ασθενούς (Bevan SJ 1992, Serri O 1994, Webster J 1993, Webster J 1994, Rolland R 1991).

ΑΝΤΙΣΤΑΣΗ ΣΤΑ ΦΑΡΜΑΚΑ

Αντίσταση στους αγωνιστές της ντοπαμίνης υπάρχει σε 5-18% των ασθενών υπό θεραπεία (Espinosa JJ 1994, Brue T 1992). Αυτό μπορεί να οφείλεται σε ελάττωμα του υποδοχέα αλλά και η κακή συνεργασία του ασθενούς είναι ένας πιο κοινός λόγος. Αλλαγή του φαρμάκου ή της οδού χορήγησης είναι μια εναλλακτική λύση σε ανθεκτικούς όγκους. Την αντίσταση δε μπορούμε να την προβλέψουμε ούτε από τα αρχικά επίπεδα της προλακτίνης, ούτε από το μέγεθος του όγκου. Μια γαλλική μελέτη in vitro/in vivo για τα ανθεκτικά στην βρωμοκρυπτίνη αδενώματα, στην οποία είχε γίνει μερική εκτομή των μακροπρολακτινωμάτων, έδειξε ότι υπάρχουν τουλάχιστον δυο διαφορετικοί τύποι ελαττωμάτων του υποδοχέα και μετά τον υποδοχέα που προκαλούν αντίσταση στους αγωνιστές της ντοπαμίνης. Πρώτον υπάρχουν αδενώματα με ελαττωμένη ευαισθησία και στη βρωμοκρυπτίνη και στη quinagolide. Όμως με την 100 φορές μεγαλύτερη χημική συγγένεια της quinagolide με τους D₂ υποδοχείς μια σχεδόν φυσιολογική απάντηση μπορεί να επιτευχθεί καθώς αυξάνεται η δόση της quinagolide. Η άλλη υποομάδα αποτελείται από ασθενείς που είναι απόλυτα ανθεκτικοί και στη βρωμοκρυπτίνη και στη quinagolide. Μελέτες από καλλιέργειες κυττάρων αυτών των αδενωμάτων, δείχνουν ότι έχουν λιγότερα σημεία σύνδεσης με τη ντοπαμίνη και επίσης δομικά διαφοροποιημένους υποδοχείς. Η βρωμοκρυπτίνη και η quinagolide εδώ δεσμεύονται εξίσου με τον υποδοχέα αλλά κανένα από τα δύο φάρμακα δεν ανταποκρίνεται αναστέλλοντας την αδενυλ-κυκλάση. Μελέτες πάνω στο γονίδιο που κωδικοποιεί τους D₂ υποδοχείς στο χρωμόσωμα 11 δείχνουν πως υπάρχουν δύο υπότυποι των D₂ υποδοχέων, οι D_{2A} και D_{2B} που κωδικοποιούνται σε διαφορετικά exons και διαφέρουν στο βαθμό αναστολής της αδενυλ-κυκλάσης. Αυτό θα μπορούσε να εξηγήσει την ετερογένεια των D₂ υποδοχέων που παρατηρείται στα ανθεκτικά κύτταρα των αδενωμάτων και την ποικιλία απαντήσεων στη θεραπεία. Η quinagolide θα πρέπει να δοκιμάζεται σε αδενώματα ανθεκτικά στη βρωμοκρυπτίνη λόγω της μεγαλύτερης χημικής της συγγένειας με τους D₂ υποδοχείς.

ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

Πριν υπάρξει η διαθέσιμη σήμερα ιατρική θεραπεία, η διακρανιακή χειρουργική αντιμετώπιση ήταν ο μόνος τρόπος αντιμετώπισης των μακροαδενωμάτων με



συμπτώματα πίεσης. Οι μετεγχειρητικές επιπλοκές ήταν συνήθεις και η θνητότητα ήταν σχεδόν 10% στα 1960. Τις τελευταίες δεκαετίες ολική ή μερική υποφυσεκτομή επιχειρείται δια της διασφηνοειδικής οδού. Πρόκειται για λιγότερο τραυματική επέμβαση με λιγότερες επιπλοκές αλλά με υψηλότερα ποσοστά υποτροπών. Τα αποτελέσματα εξαρτώνται από το μέγεθος του αδενώματος και επίσης την ικανότητα του χειρουργού (Molitch ME 1992). Προεγχειρητική θεραπεία με βρωμοκρυπτίνη συσχετίζεται με πτωχότερα αποτελέσματα, πιθανώς λόγω της ίνωσης η οποία όταν δημιουργείται κάνει δυσκολότερη την χειρουργική αντιμετώπιση. Μια εναλλακτική εξήγηση είναι ότι τα μεγαλύτερα και πιο δύσκολα αδενώματα ήταν αυτά που επιλέχθηκαν για προεγχειρητική ιατρική θεραπεία. Πτωχότερα αποτελέσματα επίσης σημειώνονται με μικρά μικροαδενώματα (μικρότερα από 4mm), πιθανώς λόγω των δυσκολιών στο χειρουργείο να ταυτοποιηθεί ο όγκος, ο οποίος συχνά στερείται εξωτερικής κάψας (Speroff L 1994, Webster J 1992). Το ποσοστό επιτυχίας, που ορίζεται από τα φυσιολογικά επίπεδα προλακτίνης μετεγχειρητικώς, είναι περίπου 70% για τα μικροαδενώματα και 30% για τα μακροαδενώματα. Όμως, επάνοδος της υπερπρολακτιναιμίας είναι συχνή και συνήθως συμβαίνει στον πρώτο χρόνο. Η αιτία αυτού είναι μάλλον ατελής εκτομή, παρά σχηματισμός νέου όγκου. Τα ποσοστά υποτροπής κυμαίνονται μεταξύ 17% και 50% σε ασθενείς που χειρουργήθηκαν για μικροαδένωμα και μεταξύ 20% και 80% για μακροαδένωμα. Εκ νέου αύξηση του όγκου είναι ασυνήθης, αλλά επιστροφή της συμπτωματικής υπερπρολακτιναιμίας κάνει πολλούς ασθενείς εξαρτημένους από συνεχή ιατρική θεραπεία. Πιο πρόσφατες μελέτες παρακολούθησης ασθενών με μετεγχειρητικές επιπλοκές δείχνουν ότι 40% από αυτούς εξακολουθούν να έχουν κανονικούς καταμήνιους κύκλους και μη εμφανή όγκο 10-20 χρόνια μετά το χειρουργείο. Σήμερα οι επιπλοκές είναι σπάνιες. Παροδικός άποιος διαβήτης συχνά αναπτύσσεται τους πρώτους μήνες μετεγχειρητικώς αλλά παραμένει μόνιμα μόνο στο 1% των ασθενών. Άλλες επιπλοκές είναι: διαρροή εγκεφαλονωτιαίου υγρού, μηνιγγίτιδα, και υποφυσιακή ανεπάρκεια, η οποία γενικά ποτέ δε βελτιώνεται αν ήδη υπήρχε προεγχειρητικά. Ενδείξεις χειρουργείου είναι η μη-ανοχή ή η αντίσταση στην ιατρική θεραπεία για τα μακροαδενώματα. Με βελτιωμένα τα αποτελέσματα στο μέλλον, το χειρουργείο θα χρησιμοποιείται συμπληρωματικά στην φαρμακευτική αγωγή και όχι ως μόνος τρόπος θεραπείας.

ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

Σήμερα γενικά η ακτινοθεραπεία χρησιμοποιείται συμπληρωματικά σε ασθενείς που δεν ανταποκρίθηκαν ικανοποιητικά στη φαρμακευτική ή στη χειρουργική αντιμετώπιση. Μερικά κέντρα συνεχίζουν ρουτίνα την ακτινοθεραπεία μετά το χειρουργείο για την πρόληψη των υποτροπών. Η επίδραση είναι αργή και μπορεί να χρειαστεί πάνω από δέκα χρόνια έως ότου τα επίπεδα της προλακτίνης φθάσουν τα φυσιολογικά. Όμως αύξηση του όγκου του αδενώματος μετά την ακτινοθεραπεία είναι σπάνια. Μια δόση 4500 rad δίδεται σε κλάσματα μέσω ενός τρισδιάστατου γραμμικού επιταχυντή (three-field linear accelerator) για να αποφευχθούν βλάβες στις γύρω περιοχές. Οι κύριες παρενέργειες είναι υποφυσιακή ανεπάρκεια, η οποία μπορεί να αναπτυχθεί μέχρι και 10 χρόνια μετά τη θεραπεία. Γι' αυτόν το λόγο ασθενείς που έλαβαν ακτινοθεραπεία πρέπει να παρακολουθούνται για πολλά χρόνια (Speroff L 1994, Molitch ME 1992, Cunnah D 1991).

ΚΥΗΣΗ

Το υπεροιστρογονικό περιβάλλον στην κύηση προκαλεί σημαντική διόγκωση της υπόφυσης που οφείλεται σε υπερπλασία των λακτοτρόπων κυττάρων (Sarapura V 1993). Βιοψίες σε εγκύους έδειξαν συχνότητα μικροπρολακτινωμάτων 10%. Όμως τα περισσότερα ήταν ασυμπτωματικά και μικροσκοπικού μεγέθους (Bevan SJ 1992). Παρόμοιες μελέτες με βιοψίες εγκύων με γνωστό προλακτίνωμα δεν έδειξαν στοιχεία επιταχυνόμενης αύξησης κατά την κύηση. Παλιότερες μελέτες, όταν η βρωμοκρυπτίνη δεν ήταν διαθέσιμη, έδειχναν ένα κίνδυνο 40% για επέκταση του όγκου κατά την κύηση. Πιο πρόσφατες μελέτες ασθενών με σύγχρονα θεραπευτικά σχήματα δείχνουν ότι ο κίνδυνος για συμπτωματική αύξηση του όγκου ενός μικροαδενώματος είναι περίπου 1%. Γι' αυτόν το λόγο, θεραπεία με βρωμοκρυπτίνη δεν είναι απαραίτητη εφόσον επιβεβαιωθεί η κύηση. Όσον αφορά την τερατογόνο δράση, συνιστάται διακοπή της βρωμοκρυπτίνης μόλις επιτευχθεί εγκυμοσύνη, παρότι δε σημειώθηκαν συμβάματα στις περίπου 100 γυναίκες που συνέχισαν το φάρμακο. Επίδραση στη γονιμότητα των παιδιών που εκτέθηκαν κατά την κύηση στο φάρμακο δεν έχει ακόμη καθορισθεί. Τα μεγαλύτερα από «τα μωρά της βρωμοκρυπτίνης» είναι σήμερα στα είκοσι τους χρόνια (Molitch ME 1992, Sarapura V 1993, Bevan SJ 1992). Σε ασθενείς με μακροαδενώματα, ο κίνδυνος

για επέκταση του όγκου κατά την κύηση είναι περίπου 10% ή και ακόμη υψηλότερος αν υπήρχε μακροαδένωμα με επέκταση πάνω από το τουρκικό εφύπιο. Συνιστάται τότε τρίμηνος θεραπεία με έναν αγωνιστή ντοπαμίνης, επίσης ακτινολογική εκτίμηση για να καθορισθεί ότι δεν υπάρχει επέκταση πάνω από το τουρκικό εφύπιο, πριν γίνει προσπάθεια επίτευξης της εγκυμοσύνης (Bevan SJ 1992). Μόλις επιβεβαιωθεί η κύηση, διακόπτεται η βρωμοκρυπτίνη και η ασθενής παρακολουθείται προσεκτικά. Σε περίπτωση συμπτωμάτων, όπως πονοκέφαλοι ή οπτικές διαταραχές, ξαναρχίζει η θεραπεία με βρωμοκρυπτίνη και συνεχίζεται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Αυτή η στρατηγική είναι πιθανώς ασφαλέστερη από τη χειρουργική, η οποία πάντα συσχετίζεται με μεγαλύτερο κίνδυνο αποβολών στο πρώτο και δεύτερο τρίμηνο (Bevan SJ 1992). Στις εγκύους τα επίπεδα προλακτίνης δε μπορούν να χρησιμοποιηθούν σαν δείκτης ανάπτυξης αδενώματος, γιατί φυσιολογικά η προλακτίνη αυξάνει κατά τη διάρκεια της κύησης. Σε ποσοστό περίπου 10% των ασθενών με υπερπρολακτιναιμία υπάρχει αντιθέτως μία πτώση των επιπέδων προλακτίνης (Ampudia X 1992). Πρέπει να εκτελείται μία μαγνητική τομογραφία στην περίοδο μετά τον τοκετό για να αποκλείσουμε την ασυμπτωματική μεγέθυνση ενός όγκου. Η γαλουχία δε φαίνεται να αυξάνει τον κίνδυνο εξέλιξης του όγκου μετά τον τοκετό (Blackwell RE 1992). Γενικώς, ασθενείς με ιδιοπαθή υπερπρολακτιναιμία και προλακτινώματα, έχουν χαμηλότερα επίπεδα προλακτίνης μετά από μια εγκυμοσύνη από ότι είχαν πριν. Αυτή η συσχέτιση γίνεται ισχυρότερη μετά από πολλές εγκυμοσύνες (Ampudia X 1992). Η κύηση φαίνεται να ευνοεί την αυτόματη υποχώρηση που συμβαίνει φυσιολογικά, πιθανώς λόγω αυτοεμφράγματος του αδενώματος, το οποίο εξηγεί και την αυξημένη συχνότητα του κενού τουρκικού εφυππίου που παρατηρείται στις πολύτοκες γυναίκες (Ampudia X 1992).

ΟΙΣΤΡΟΓΟΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΤΙΣ ΓΥΝΑΙΚΕΣ ΜΕ ΥΠΕΡΠΡΟΛΑΚΤΙΝΑΙΜΙΑ

Σε ασθενείς που δεν ανέχονται τη βρωμοκρυπτίνη, θεραπεία υποκατάστασης με οιστρογόνα ή συνδυασμένα αντισυλληπτικά από το στόμα, μπορούν να είναι η εναλλακτική λύση. Παλαιότερα, η οιστρογονοθεραπεία στους ασθενείς με υπερπρολακτιναιμία δεν ενθαρρυνόταν γιατί είχε παρατηρηθεί στα ζώα υπερπλασία των λακτοτρόπων κυττάρων και αύξηση του όγκου. Αύξηση του όγκου προκαλούμενη από τα οιστρογόνα δεν έχει ποτέ παρατηρηθεί στον άνθρωπο. Βιοψίες σε γυναίκες που

λαμβάνουν θεραπεία υποκατάστασης με οιστρογόνα επίσης δεν έδειξαν αύξηση της συχνότητας των προλακτινωμάτων (Corenblum B 1993). Υπάρχουν λίγες μικρότερες προοπτικές μελέτες, στις οποίες αντισυλληπτικά από το στόμα ή συνδυασμένη θεραπεία υποκατάστασης με οιστρογόνα/προγεστερόνη, χορηγήθηκαν σε ασθενείς με ιδιοπαθή υπερπρολακτιναιμία και με μικροαδενώματα. Εκτός από μια μικρότερη αύξηση των επιπέδων προλακτίνης αρχικά, δεν παρατηρήθηκαν άλλες αρνητικές επιδράσεις (Corenblum B 1993, Fahy UM 1992). Εξατομικευμένη απόφαση πρέπει να ληφθεί σε ασθενείς με μακροπρολακτιναιμία. Αν χορηγούνται οιστρογόνα, ο ασθενής πρέπει να παρακολουθείται σχολαστικά με μετρήσεις προλακτίνης κι αξονικές τομογραφίες, για να αποκλεισθεί οποιαδήποτε ασυμπτωματική διόγκωση. Μελέτες έχουν δείξει ότι γυναίκες με υπερπρολακτιναιμία συχνά έχουν ελαττωμένη οστική πυκνότητα και οστεοπόρωση. Ο υπογοναδισμός με την οιστρογονική ανεπάρκεια είναι το κύριο αίτιο αυτής της οστεοπενίας. Η οστεοπενία φαίνεται να είναι μικρότερου βαθμού απ' ό,τι σε ανορεκτικές γυναίκες και αμηνorroϊκές αθλήτριες κλάσεως. Επίσης, σπανιότερα προκαλεί κατάγματα. Αρκετές προηγούμενες μελέτες έδειξαν μια αύξηση της οστικής πυκνότητας σε υπερπρολακτιναιμικές γυναίκες υπό αγωγή με βρωμοκρυπτίνη ή σε χειρουργημένες (Topping O 1993). Μια αμερικανική επιμήκης μελέτη δε μπόρεσε να το επιβεβαιώσει αυτό. Σ' αυτήν τη μελέτη η οστεοπενία ήταν ήπια και δεν υπήρχε επιταχυνόμενη απώλεια οστού. Φαρμακευτική θεραπεία και επάνοδος στο φυσιολογικό της γοναδικής λειτουργίας δεν αποκατέστησε στο φυσιολογικό την οστική πυκνότητα μετά από 7 έτη παρακολούθησης. Τα αποτελέσματα πιθανολογούν ότι η αιτία της οστεοπενίας μπορεί να οφείλεται σε αποτυχία να επιτευχθεί κορυφαία οστική μάζα, αντί για μια επιταχυνόμενη απώλεια οστού (Schlechte J 1992).

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η υπερπρολακτιναιμία είναι μια κοινή διαταραχή που οφείλεται σε ποικιλία αιτιών και εμφανίζεται σε όλες τις ηλικιακές ομάδες. Η κατάσταση αυτή μπορεί να προκαλέσει στειρότητα και πολλά άλλα συμπτώματα και απαιτεί εκτίμηση και σε μερικές περιπτώσεις θεραπεία δια βίου. Τα τελευταία χρόνια επιτεύχθηκε καλύτερη κατανόηση της παθοφυσιολογίας, αλλά η αιτία των προλακτινωμάτων δεν είναι ακόμη ξεκάθαρη. Η ανάπτυξη νέων, πιο δυναμικών αγωνιστών της ντοπαμίνης κατέστησε δυνατό τον έλεγχο

των συμπτωμάτων και τη διόρθωση του υπογοναδισμού και της στειρότητας σε όλους σχεδόν τους ασθενείς. Υπάρχουν αρκετές καινούργιες τάσεις που αφορούν τη μελλοντική αντιμετώπιση της υπερπρολακτιναιμίας. Η πρώτη είναι μια πιο συντηρητική στάση έναντι της θεραπείας της μέτριας υπερπρολακτιναιμίας, εξαιτίας του υψηλού ποσοστού αυτόματης εξαφάνισης και του ελαχίστου κινδύνου εξέλιξης του όγκου. Μια άλλη τάση είναι η αύξηση της χρήσης της θεραπείας υποκατάστασης με οιστρογόνα σε υπογοναδικούς ασθενείς που δεν επιθυμούν μια κύηση. Τέλος, το χειρουργείο ως συμπλήρωμα στη φαρμακευτική αγωγή σε αυτούς που ανταποκρίνονται αργά και σε ασθενείς που επιθυμούν να αποφύγουν μια φαρμακευτική αγωγή δια βίου, είναι μια ακόμη τάση.

ΠΡΟΛΑΚΤΙΝΗ ΚΑΙ ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ

Η συμμετοχή στην προλακτίνη τόσο στην εμφάνιση όσο και την ανάπτυξη του καρκίνου μαστού είχε επισημανθεί από τις αρχές της δεκαετίας του 70, παρά την έλλειψη επιδημιολογικών δεδομένων. Η εκτίμηση έγινε με βάση πειραματικά δεδομένα που συχέτιζαν την προλακτίνη με τον ρυθμό ανάπτυξης πειραματικών όγκων ή κυττάρων (Scyve et al 1978). Η προλακτίνη σήμερα θεωρείται ότι ασκεί και μιτογόνο και διαφοροποιητική δράση στον μαζικό αδένα και ως εκ τούτου εμπλέκεται στον καρκίνο μαστού. Η συμμετοχή της θεωρείται ότι αποδεικνύεται από το γεγονός ότι οι υποδοχείς της εκφράζονται από τα καρκινικά κύτταρα του μαστού από τη δράση της ως μιτογόνο σε καλλιέργειες καρκινικών κυττάρων, από το ότι συντίθεται από τα κύτταρα του καρκίνου του μαστού και τέλος από το ότι η αναστολή της πρόσδεσής της στους υποδοχείς της αναστέλλει την αύξηση των όγκων (Vonderhaar 1998, 1999). Πρόσφατες πειραματικές μελέτες έδωσαν σοβαρές ενδείξεις ότι οι υποδοχείς της προλακτίνης εκφράζονται σημαντικά σε φυσιολογική δομή σε διάφορες βλάβες του μαστού μεταξύ των οποίων και οι καρκίνοι και επομένως δεν απαιτείται τροποποίησή τους για να ασκηθεί στις καταστάσεις αυτές η διεγερτική της επίδραση για την αύξηση και τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων των όγκων από την προλακτίνη (Mentani et al 1998). Έχει ακόμη διαπιστωθεί πειραματικά σε κύτταρα ανθρώπινου καρκίνου του μαστού ότι η προλακτίνη προάγει την έκφραση του ογκογονιδίου του μαστού BRCA1, σε επίπεδα τετραπλάσια της ομάδας ελέγχου, μία δράση που δεν ασκείται σε άλλες καρκινικές σειρές (Favy et al 1999). Πρόσφατα επίσης πειραματικά δεδομένα δείχνουν ότι η διέγερση με προλακτίνη τροποποιεί τον κυτταροσκελετό και αυξάνει την κινητικότητα των κυττάρων που προέρχονται από καρκίνο του μαστού, ενισχύοντας την μεταστατικότητά τους. Η δράση αυτή έχει σχετισθεί τόσο με την ενίσχυση της δράσης του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα όσο και με την αύξηση του προλακτινο-διεγειρόμενου πεπτιδίου (Prolactin inducible protein-PIP). Μέσω και αυτής της δράσης είναι πιθανό η προλακτίνη να διεγείρει την αύξηση και τον πολλαπλασιασμό των καρκινικών κυττάρων του μαστού και να ενισχύει την μεταστατικότητά του (Maus et al 1999).

Η ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΓΑΛΟΥΧΙΑΣ

Οι μαζικοί αδένες θεωρούνται τροποποιημένοι εξωκρινείς αδένες, οι οποίοι υφίστανται σημαντικές ανατομικές και φυσιολογικές μεταβολές κατά την κύηση και την επακόλουθη λοχεία.

Κατά τη διάρκεια του πρώτου ήμισυ της εγκυμοσύνης τα επιθηλιακά κύτταρα των λοβίων πολλαπλασιάζονται και επακολουθεί ο σχηματισμός νέων γαλακτοφόρων πόρων. Αργότερα κατά το τέλος της εγκυμοσύνης ο πολλαπλασιασμός υποχωρεί και τα επιθηλιακά κύτταρα διαφοροποιούνται αποκτώντας εκκριτική δραστηριότητα. Κατά το τέλος της κύησης κάθε μαστός κερδίζει σε βάρος περίπου 200-400g (Αποστολάκης 1997, Guyton & Hall 1998, Widdice L, 1993, Allian & Decerney 1994). Οι παράγοντες που συμμετέχουν στις ανατομικές αυτές μεταβολές του μαστού είναι κυρίως η υπερτροφία των αιμοφόρων αγγείων, των μυοεπιθηλιακών κυττάρων και του συνδετικού ιστού, καθώς και η εναπόθεση λίπους και η κατακράτηση νερού και ηλεκτρολυτών. Η αιματική ροή (ανά gr βάρους του αδένος διπλασιάζεται περίπου συγκρινόμενη με αυτή των μη κυοφορούσων γυναικών.

Έτσι ο μαστός είναι έτοιμος για γαλουχία η οποία διαιρείται σε τρία στάδια.

- (1) Το μαστογενετικό ή της αύξησης και ανάπτυξης του μαζικού αδένος
- (2) Της γαλακτογέννεσης ή της έναρξης της έκκρισης γάλακτος, και
- (3) Το γαλακτοπαραγωγό (γαλακτοποιητικό) ή της διατήρησης της εγκατεστημένης έκκρισης γάλακτος.

Στις διαδικασίες αυτές (στάδια) συμμετέχει ή έκκριση αρκετών ορμονών όπως φαίνεται στον παρακάτω πίνακα:

Μαστογενετικό	Γαλακτογενετικό	Γαλακτοποιητικό
Οιστρογόνα	Προλακτίνη	Γεννητικές ορμόνες ↓*
Προγεστερόνη	Οιστρογόνα ↓	Ωκυτοκίνη, προλακτίνη (Από τον θηλασμό)
Προλακτίνη	Προγεστερόνη ↓	Αυξητική ορμόνη
Αυξητική ορμόνη	Πλακουντιακό γαλακτογόνο ↓	Αυξητική ορμόνη
Γλυκοκορτικοειδή	Γλυκοκορτικοειδή	Ινσουλίνη
Επιθηλιακός αυξητικός παράγων	Ινσουλίνη	Ονροξίνη και παραθορμόνη

* Το βέλος δείχνει ότι απαιτούνται στάθμες χαμηλότερες από τις φυσιολογικές.

Προλακτίνη και γαλουχία

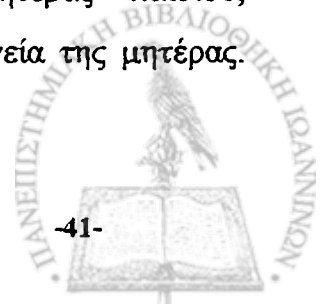
Η προλακτίνη είναι μία ορμόνη απαραίτητη για την παραγωγή γάλακτος με την προϋπόθεση ότι οι στάθμες των οιστρογόνων είναι χαμηλές. Τα επίπεδα προλακτίνης αυξάνονται συνεχώς καθώς η κύηση προχωρεί αλλά τα πλακουντικά στεροειδή αναστέλλουν την εκκριτική δραστηριότητα της προλακτίνης στο αδενικό επιθήλιο (Allian and Decerney 1994, Schuurman et al 1993).

Φαίνεται ότι η προλακτίνη και τα πλακουντικά στεροειδή δρουν συναγωνιστικά στην μαστογένεση αλλά ανταγωνιστικά στην γαλακτοποίηση. Γι' αυτό η έκκριση γάλακτος δεν αρχίζει μέχρις ότου τα επίπεδα των οιστρογόνων, του πλακουντιακού γαλακτογόνου (hPL) στο πλάσμα δεν μειωθούν, γεγονός που συμβαίνει μετά τον τοκετό. Η προγεστερόνη αναστέλλει την βιοσύνθεση της λακτόζης και της α-λακτο-λευκωματίνης, τα οιστρογόνα ανταγωνίζονται ευθέως τις δράσεις της προλακτίνης στον μαζικό αδένα αναστέλλοντας την παραγωγή α-λακτο-λευκωματίνης ενώ το hPL ανταγωνίζεται την προλακτίνη στην πρόσδεσή της στους κυτταρικούς της υποδοχείς. (Allian & Decerney 1994, Robyn et al 1986, Goldstein 1995).

Παρά το ότι η προλακτίνη είναι σημαντική για τη γαλακτοτοπαραγωγή, εν τούτοις δεν απαιτούνται υψηλά βασικά επίπεδα της στο πλάσμα, δεδομένου ότι αυτά μειώνονται σταδιακά κατά την περίοδο της λοχείας φθάνοντας προδευτικά στα βασικά επίπεδα της μη κυοφορούσας γυναίκας (Robyn et al 1986, Allian & Decerney 1994).

Έτσι εφ' όσον η λεχωίς δεν θηλάζει το βρέφος της τα επίπεδα προλακτίνης του ορού κατέρχονται στα βασικά της μη εγκύου γυναίκας εντός 2-3 εβδομάδων (Robyn et al 1986, Widdice 1993, Goldstein et al 1995). Οι μηχανισμοί μέσω των οποίων ο θηλασμός των θηλών ή άλλα διεγερτικά της εραθίσματα διεγείρουν την έκκριση της προλακτίνης φαίνεται ότι περιλαμβάνουν την αναστολή της έκκρισης ντοπαμίνης στο ΚΝΣ, προκαλούν νευροαντανακλαστική έκλυση ωκυτοκίνης από τη νευροπόφυση. Τα επίπεδα ωκυτοκίνης μπορεί ακόμα να αυξηθούν κατά τον οργασμό ή μέσω σεξουαλικών ερεθισμάτων.

Όπως είναι προφανές από τα παραπάνω ο θηλασμός είναι απαραίτητη διαδικασία τόσο για τον σημαντικό φυσιολογικό ρόλο που διαδραματίζει για την διατήρηση της γαλουχίας όσο και για γενικότερους λόγους που αφορούν την ψυχοφυσιολογική σχέση μητέρας – παιδιού, την προσφορά αντισωμάτων και την ενίσχυση του νεογνού και την υγεία της μητέρας. (Robyn et al 1993, Dermer A 1998)



Υπάρχουν επίσης ενδείξεις ότι οι γαλακτογενείς ορμόνες επηρεάζουν θετικά την μητρική συμπεριφορά τουλάχιστον στα κατώτερα ζώα (Briggs 1994). Παρόλα όμως τα ανωτέρω, υπάρχουν περιπτώσεις που ο θηλασμός αντενδίδκνται και έτσι προκύπτουν λόγοι διακοπής του (Allian & Decerney 1994). Οι περιπτώσεις αυτές αφορούν είτε την μητέρα είτε το νεογνό.

Αντενδείξεις του θηλασμού.

Από μέρους της μητέρας: Ανωμαλίες διάπλασης των μαστών, το έκζεμα, οι ραγάδες, οι εισέχουσες θηλές, η ενεργός φυματίωση, ο βαρύς διαβήτης, η βαρεία αναιμία, η σηψαιμία, η νέα κύηση και η μαστίτιδα.

Αντένδειξη θηλασμού αποτελεί η χορήγηση στη μητέρα ορισμένων φαρμάκων που μπορούν να βλάψουν το νεογνό.

Τα ανοσοκατασταλτικά και τα κυτταροστατικά φάρμακα έχουν απόλυτη αντενδειξη θηλασμού.

Τα βαρβιτουρικά προκαλούν υπνηλία και μείωση της επιθυμίας για θηλασμό, τα βρωμιούχα εξάνθημα και υπνηλία.

Η θειουρακίλη και το ιώδιο προκαλεί αναστολή της λειτουργίας του θυροειδούς αδένος και βρογχοκήλη.

Η ρεσερπίνη προκαλεί οίδημα του ρινικού βλεννογόνου και ναπνευστική δυσχέρεια στο θηλασμό.

Οι τετρακυκλίνες μπορούν να προσβάλλουν την αδαμαντίνη ουσία των δοντιών και να προκαλέσουν διαταραχές της ανάπτυξης και να αλλοιώσουν εντερική χλωρίδα.

Η χλωραμφενικόλη είναι δυνατόν να προκαλέσει ίκτερο και διαταραχές της εντερικής χλωρίδας. Οι σουλφοναμίδες μπορεί να προκαλέσουν ίκτερο.

Η μετρονιδαζόλη προκαλεί ανορεξία, εμετούς και κυτταροπενία.

Αν είναι απαραίτητη η μακροχρόνια χορήγηση αυτών των φαρμάκων καταφεύγουμε στη διακοπή του θηλασμού.

Από μέρους του νεογνού: Το λυκόστομα και το λαγόχειλο η μικρογναθία, η εσωγναθία, η απόφραξη των ρινικών κοιλοτήτων, η ατρησία του οισοφάγου, το ταχειοοισοφαγικό συρρίγγιο, ο τέτανος, οι οξείες λοιμώξεις, η προωρότητα, η μεγάλη παράλυση του προσωπικού νευρού και οι βλάβες του ΚΝΣ (Allian and Decerney 1994)



ΘΕΙΟΛΙΚΕΣ (ΣΟΥΛΦΥΔΡΙΛΙΚΕΣ) ΕΝΩΣΕΙΣ ΚΑΙ ΥΠΕΡΠΡΟΛΑΚΤΙΝΑΙΜΙΑ

Η κυστεαμίνη είναι ένα σουλφυδριλικό σύμπλοκο με σκοτεινή βιολογική λειτουργία αν και έχει ανιχνευτεί σε χαμηλές συγκεντρώσεις στο κύτταρο (Orlof et.al., 1981).

Το μόνο γνωστό βιοσυνθετικό μονοπάτι είναι η μετατροπή της κυστεΐνης σε κυστεαμίνη (CSH) μέσω υδρόλυσης του CoA (Huxtable et al 1978). Αυτό είναι στοιχείο ότι η CSH μπορεί να είναι ενδιάμεσο προϊόν στο σχηματισμό της ταυρίνης στην καρδιά αλλά ο ρόλος στη βιοσύνθεση ταυρίνης σε άλλους ιστούς συμπεριλαμβανομένου του εγκεφαλικού είναι άγνωστος.

Η CSH χρησιμοποιήθηκε κλινικά στη θεραπεία της δηλητηρίασης με ακεταμινοφαίνη (acetaminophen) (Lorenson et.al., 1983) και στη θεραπεία της νεφροπαθητικής κυστίνωσης (Weinstein et.al., 1984).

Υπό πειραματικές συνθήκες η CSH χρησιμοποιήθηκε ως ακτινοπροστατευτικός παράγοντας και βρέθηκε να μεταβάλλει την νευροδιαβίβαση της νορεπινεφρίνης (NE) αναστέλλοντας το ένζυμο β-υδροξυλάση της ντοπαμίνης (Orlof et.al., 1981).

Μελέτες έδειξαν ότι η CSH εξαντλεί την irSS σε όλο το ΚΝΣ (Segar et.al., 1982). Ο μηχανισμός στον οποίο επιδρά η CSH για να μειώσει τα επίπεδα της irSS δεν είναι ξεκάθαρος. Μπορεί κανείς να θεωρήσει ότι εμπλέκεται στην ανοσολογική δραστηριότητα διακόπτοντας τη δισουλφιδική γέφυρα ανάμεσα στα S-S μόρια (Segar et.al., 1982).

Η περιεκτικότητα της PRL εκτός της πρόσθιας υπόφυσης και η απελευθέρωσή της στο αίμα μειώνονται σημαντικά μετά από χορήγηση CSH *in vitro* και *in vivo*.

Η PRL της υπόφυσης *in vivo* μειώνεται περισσότερο από 90% μέσα σε δύο ώρες με δόσεις CSH (300mg – 900mg/kg) και κατά 50% με δόση 30 mg/kg. Αυτή η απώλεια των αποθεμάτων PRL της υπόφυσης δεν μπορεί να υπολογισθεί σαν απελευθέρωση της PRL από την υπόφυση γιατί τα επίπεδα PRL στο αίμα δείχνουν παράλληλη μείωση (Scammel & Danniels 1984). Οι Saunders et.al. 1984, αναφέρουν ότι τα επίπεδα PRL πέφτουν μέσα σε έξι λεπτά από την χορήγηση CSH 100mg σε ευαισθητοποιημένες με οιστραδιόλη αρρενες επίμυες (estradiol primed male rats) και φθάνουν τα βασικά επίπεδα εκτός τριάντα λεπτών. Η εξάντληση της προλακτίνης από την CSH είναι αναστρέψιμη και τα επίπεδα στο αίμα επιστρέφουν στα φυσιολογικά εντός εικοσιτεσσάρων ωρών και

στην υπόφυση σε εβδομηνταδύο ώρες (Millard et.al.,1983).

Παρόμοιο φαινόμενο παρατηρείται *in vitro* με παράλληλη απώλεια της ανοσολογικής δραστηριότητας και σε κύτταρα και σε καλλιεργητικό υλικό. Η εξάντληση της PRL είναι μέγιστη στη μία ώρα με δόση 0,7mM CSH και είναι πλήρως αναστρέψιμη με επιστροφή των κυτταρικών συγκεντρώσεων σε PRL στα φυσιολογικά επίπεδα εντός εικοσιτεσσάρων ωρών (Scammel and Dannies et.al.,1984).

Η CSH εξαντλεί τη βιολογική και ανοσολογική δράση της PRL. Η βιολογική δράση της PRL καθορίστηκε μετρώντας την ικανότητα της PRL να προκαλεί κυτταρική αναδίπλωση *in vitro* σε λέμφωμα ποντικού. Η CSH προκαλεί δόσοεξαρτώμενη μείωση στη βιολογική και ανοσολογική δράση της PRL και στον ορό και στην πρόσθια υπόφυση (Persons et.al.,1984).

Σε θηλάζοντα θηλυκά ποντίκια η αύξηση της PRL στο πλάσμα που παρατηρείται από τις θηλαστικές κυήσεις μειώνεται σημαντικά μετά από χορήγηση CSH (90 – 300 mg/kg) και το περιεχόμενο σε PRL της πρόσθιας υπόφυσης μειώθηκε κατά 50% (Millard et.al.,1983). Οι έρευνες επεκτάθηκαν στη διερεύνηση της CSH και σε άλλες χρόνιες υπερπρολακτιναιμίες ζώων. Οι Simpkins et.al.,1983 παρατήρησαν ότι η CSH (90 mg/kg, sc) μειώνει τα επίπεδα PRL περισσότερο από 90%, το περιεχόμενο της πρόσθιας υπόφυσης περισσότερο από 80% τόσο σε νεαρά ποντίκια με προκλητό οίστρο, όσο και σε γέρικα συνεχούς οίστρου υπερπρολακτιναιμικά θηλυκά ποντίκια. Οι Persons et.al.,1984 έδειξαν ότι η χορήγηση της CSH (300 mg/kg sc) σε θηλυκά ποντίκια που είχαν τους PRL και GH εκκριτικούς όγκους Metwis,μείωσε την ανοσολογική και βιολογική δράση της PRL στο αίμα, στην υπόφυση και στον όγκο στις τέσσερις ώρες στο 85%. Ο μηχανισμός με τον οποίο η CSH μειώνει τα κυτταρικά επίπεδα της PRL όπως και εκείνων των S-S δεν είναι ξεκάθαρος. Φαίνεται ότι η ομάδα τηςθειόλης (-SH) και μερικές παράπλευρες ομάδες στον άνθρακα β είναι απαραίτητες για τη δράση της CSH προς εξάντληση της PRL.

Η CSH δεν φαίνεται να εξαντλεί την κυτταρική προλακτίνη PRL ενεργοποιώντας ενδοκυττάριας περιτές διαδικασίες ή μεταβάλλοντας την μορφολογική δομή των λακτοτρόπων κυττάρων σε φυσιολογικά αρσενικά ποντίκια.

Εξέταση στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο των λακτοτρόπων κυττάρων αρσενικών ποντικών στα οποία πραγματοποιήθηκε αγωγή με CSH για 1, 2 και 24 ώρες δεν έδειξε στοιχεία μορφολογικής εκκριτικά βλάβης. Τα PRL εκκριτικά κοκκία φάνηκαν άθικτα και

δεν υπήρξε ένδειξη λυσοσωμικής καταστροφής (Weinstein et.al.,1984).

Πιθανώς η ανοσολογική και βιολογική δραστηριότητα της PRL εξαρτάται από τις τρεις δισουλφιδικές γέφυρές της, εφόσον παραμένουν άθικτες (Lewis 1975). Γι'αυτό η διακοπή αυτών των γεφυρών από την CSH θα μπορούσε να εξηγήσει την απώλεια της δραστικότητας της PRL (Martinez-Escalera et al,1986). Όμως η επώαση κεκαθαρμένης PRL *in vitro* με CSH υπό συνθήκες ταυτόσημες με εκείνες υπό τις οποίες επώαστηκαν διασκορπισμένα κύτταρα πρόσθιας υπόφυσης, δεν οδήγησε σε απώλεια της ανοσοαντιδραστικότητας της PRL (Millard et.al.,1983).

Αυτές οι παρατηρήσεις όπως και εκείνες για τα S-S ελαχιστοποιούν κάθε άμεση μειωτική δράση της CSH σαν κύρια δράση στην PRL, αλλά δεν αποκλείουν την πιθανότητα ότι η CSH μπορεί να μεταβάλλει την ανοσολογική και βιολογική δραστηριότητα της PRL στα λακτοτρόπα κύτταρα. Στην πράξη υπάρχουν αντιφατικά στοιχεία ότι η CSH ενεργεί στην PRL *in vivo* μέσω μηχανισμού που αφορά στην ανταλλαγή δισουλφιδίων. Οι Scannel και Daniel έχουν αναφέρει ότι η CSH μειώνει το περιεχόμενο σε PRL στα κύτταρα όγκων της υπόφυσης *in vitro* καταστρέφοντας την ανοσοδραστικότητα της PRL. Οι Lorenson et.al.,1988 παρατήρησαν ότι η προλακτίνη που βρίσκεται αποθηκευμένη στα εκκριτικά κοκκία, είναι υπό μορφή ολιγομερών υψηλού μοριακού βάρους. Η CSH φαίνεται να προτιμά την σύνδεση με τις ολιγομερείς μορφές και να κάνει τα μόρια ανοσολογικά και βιολογικά αδρανή.

Οι Lorenson et.al.,1991 είδαν ότι η χορήγηση της CSH σε υποτονικές δόσεις (75 – 150mg/kg, sc) μειώνει σημαντικά τα επίπεδα προλακτίνης τόσο στον ορό, όσο και στην υπόφυση σε θηλυκά ποντίκια στα οποία χορηγούσαν οιστρογόνο. Αυτό αποδεικνύει ότι η CSH μειώνει σημαντικά τα επίπεδα προλακτίνης σε υπερπρολακτιναιμίες. Η χημική ταυτότητα του προϊόντος που σχηματίζεται από CSH δεν έχει αποσαφηνισθεί, πιθανώς πρόκειται για:

-μείωση μικτού δισουλφιδίου

-μείωση PRL με χιαζόμενους δεσμούς προς ανταλλαγή δισουλφιδίων ώστε να σχηματισθούν PRL ολιγομερή

-σχηματισμός μικτού δισουλφιδίου PRL με κάποια πρωτεΐνη των κοκκίων που περιέχει κυστεΐνη.

Άλλες θειολικές (-SH) ενώσεις όπως η διθειοθρεϊτόλη, η μερκαπτοαιθανόλη, το λιποϊκό οξύ, η γλουταθειόνη, και η κυστεΐνη εκτός από την κυστεαμίνη έχουν επίσης ελγχθεί

πειραματικά για την αντιπρολακτιναιμική τους δράση(Hatala et al 1991,Greenan et al 1990, Lorenson et al 1991).

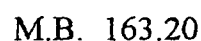
Από τις μελέτες αυτές προέκυψαν ενδείξεις ότι αποδόμηση της προλακτίνης μπορεί να γίνεται νίνο μέσω της αδενικής καλλικρεΐνης μιάς σερινοπρωτεάσης με δράση της θρυψίνης(trypsin-like serine protease).Φαίνεται ότι οι Θειόλες, ανάλογα με την οξειδωαναγωγική κατάστασή τους(redox state) ,προκαλούν θειολοξαρτώμενη πρωτεόλυση της προλακτίνης μέσω της καλικρεΐνης , ξεδιπλώνοντας το μόριο της προλακτίνης , και σχηματίζοντας νέες στερεοδομές οι οποίες αποτελούν υπόστρωμα της καλικρεΐνης. Ακόμη θεωρείται πιθανό σουλφυδρυλικές ενώσεις όπως η αναχθείσα γλουταθειόνη η κυστεΐνη, η μερκαπτοαιθανόλη και η διθειοθρεϊτόλη να προκαλούν μείωση της έκλυσης των ορμονών του προσθίου λοβού της υπόφυσης μέσω της αύξησης της έκλυσης ιόντων ασβεστίου από τα εκκριτικά κοκκία της υπόφυσης(Lorenson et al 1991) ή μέσω μεταβολής της μορφολογίας των εκκριτικών κοκκίων της προλακτίνης(Greenan et al,1990).

Η Ν-2-ΜΕΡΚΑΠΤΟΠΡΟΠΙΟΝΥΛΙΚΗ ΓΛΥΚΙΝΗ (2-MPG)

Είναι ένα προϊόν πρωτότυπου συνθέσεως που παρασκευάστηκε κατόπιν πολυετών ερευνών στα εργαστήρια της Ιαπωνικής φαρμακοβιομηχανίας Santen Pharmaceutical Co, Ltd.

Σύνθεση

Κυκλοφορεί στο εμπόριο υπό μορφή σακχαρόπηκτων δισκίων καθ' ένα εκ των οποίων περιέχει 100 και 200mg Ν-2-μερκαπτοπροπιονυλικής γλυκίνης.



/

SH

Χημική δομή της Ν-2-μερκαπτοπροπιονυλικής-γλυκίνης

Ιδιότητες

Η Ν-2-μερκαπτοπροπιονυλική γλυκίνη (2-MPG) διαθέτει μία υψηλή δραστηριότητα στη σουλφυδρυλική ομάδα (-SH) και δρα όπως η γλουταθειόνη. Είναι το πρώτο συνθετικό προϊόν που έχει τις ειδικές ιδιότητες του ιδανικού προστατευτικού κυτταροτροφικού και λιποτρόφου παράγοντα του ήπατος. Σε αυτές τις ειδικές ιδιότητες του οφείλεται και η μεγαλύτερη ικανότητα να προστατεύει το ηπατικό παρέγχυμα από τη βλαβερή επίδραση των ενδογενών και εξωγενών τοξικών ουσιών. (CHIBA 1973)

Η (2-MPG) λόγω της δεσμευτικής ικανότητας μπορεί να συνδεθεί με τις τοξικές ουσίες να τις εξουδετερώσει και να επιτρέψει την αποκατάσταση του ηπατικού κυττάρου (Realdie et.al., 1977).

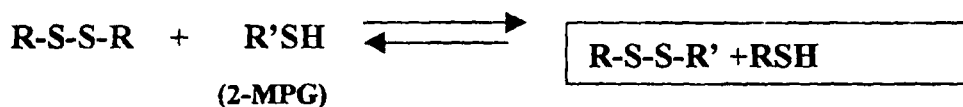
Λόγω της κυτταροτροφικής του ιδιότητας επιταχύνει την ανάπλαση του ηπατικού παρεγχύματος που έχει υποστεί βλάβη και ενεργοποιεί τα ενζυμικά του συστήματα. Ένεκα των ανωτέρω ιδιοτήτων της 2-μερκαπτοπροπιονυλικής γλυκίνης ενδείκνυται στην

παθολογία επί παθήσεων ήπατος

Μακροχρόνιες μελέτες σε διάφορα κλινικά κέντρα της Ευρώπης και της Ανατολής απέδειξαν ότι η N-2- μερκαπτοπροπιονυλική γλυκίνη είναι σπουδαίος παράγοντας και για τη θεραπευτική αντιμετώπιση ατόμων που πάσχουν από κυστινουρία. (Kallistratos G et al 1983 and 1986, Giannakopoulos X et al 1994)

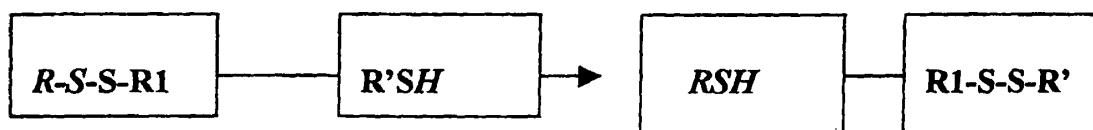
Μία από τις βασικές «χημικές» ιδιότητες της 2-MPG και των υπόλοιπων Θειολών (σουλφυδρικών ενώσεων) είναι η συμμετοχή τους στην αντίδραση ανταλλαγής θειόλης-δισουλφιδίου η οποία σχηματικά παριγράφεται όπως κατωτέρω:

ΑΝΤΙΔΡΑΣΗ ΑΝΤΑΛΛΑΓΗΣ ΘΕΙΟΛΗΣ -ΔΙΣΟΥΛΦΙΔΙΟΥ



Η ιδιότητά της αυτή θεωρείται ότι εξηγεί την θεραπευτική της δράση στην κυστινουρία, αλλά και την ρευματοειδή αρθρίτιδα (Kallistratos G et al, 1984 & 1986, Pasero G et al 1982)

Η 2-MPG είναι επίσης μία ισχυρή αναγωγική ουσία (αντιοξειδωτικό) και μέσω αυτής της ιδιότητάς της ο μηχανισμός δράσης εκδηλώνεται αφ' ενός με την παρεμπόδιση της οξείδωσης της γλουταθειόνης και του ασκορβικού οξέος στον φακό, στο αίμα και τα διάφορα κύτταρα του σώματος. Οι αποτοξινωτικές ιδιότητές της στο ήπαρ, οφείλονται πιθανώς στο ότι η σουλφυδρική ομάδα (-SH) της 2-MPG έχει την ιδιότητα να ενώνεται με τους ανώμαλους μεταβολίτες που παράγονται από διαταραχές του μεταβολισμού και να τους αποβάλλει από τον οργανισμό υποβοηθώντας κατά τον τρόπο αυτό και στην ανάσχεση της εξελίξεως του γεροντικού καταρράκτου. (Gusman 1977)



Αναγωγή του δισουλφιδικού δεσμού

Η (2-MPG) έχει επίσης την ιδιότητα να ανάγει το δευδροασκορβικό οξύ

(οξειδωμένη μορφή της βιταμίνης C) σε ασκορβικό οξύ, την οξειδωθείσα γλυταθειόνη(GSSG) σε αναχθείσα(GSH) και την κυστίνη σε κυστεΐνη (Kosoweren 1975). Έχει επίσης την ιδιότητα να ενώνεται με τους ανώμαλους μεταβολίτες που παράγονται από διαταραχές του μεταβολισμού και να τους αποβάλλει από τον οργανισμό (Mital 1964). Λόγω των ανωτέρω ιδιοτήτων η (2-MPG) ενδείκνυται στην οφθαλμολογία για την πρόληψη ή την ανασχεση της εξελίξεως του γεροντικού καταρράκτη.

Τέλος έχει πειραματικά διαπιστωθεί ότι η 2-MPG λόγω της αντιοξειωτικής της ικανότητας έχει την δυνατότητα να αναστέλλει ex vivo την συσσώρευση των αιμοπεταλίων που προκαλείται από διάφορους φυσιολογικούς αγωνιστές, να ασκεί δηλαδή αντiaiμοπεταλιακή δράση (Karkabounas et al 1991 & 1996).

Ενδείξεις

Η N-2-μερκαπτοπροπιονυλική γλυκίνη ενδείκνυται στις κατωτέρω ειδικότητες :

Οφθαλμολογία: Γεροντικός καταρράκτης. Χορηγείται για την πρόληψη ή την ανασχεση της εξελίξεως του γεροντικού καταρράκτη.

Παθολογία: Παθήσεις του ήπατος. Ηπατίτις οξεία και χρόνια κίρρωση του ήπατος, σακχαρώδης διαβήτης, ρευματοεοειδής αρθρίτις.

Ουρολογία: Κυστινουρία.

Δοσολογία και τρόπος χορηγήσεως

Οφθαλμολογία: Η συνήθως δοσολογία είναι 1-2 σακχαρόπηκτα ημερησίως.

Παθολογία: Η συνήθως δοσολογία είναι 2-4 σακχαρόπηκτα ημερησίως.

Ουρολογία: Η συνήθως δοσολογία είναι 1-2 σακχαρόπηκτα ημερησίως. Τα Σακχαρόπηκτα λαμβάνονται πάντα μετά τα γεύματα.

Η δοσολογία μπορεί να αυξηθεί ή να μειωθεί σύμφωνα με την οδηγία του ιατρού.

Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σε σπάνιες περιπτώσεις αλλεργικές αντιδράσεις όπως κνησμός, εξάνθημα, πυρετός, ερυθρότητα του δέρματος. Σε αυτές τις περιπτώσεις πρέπει να διακοπεί η χορήγηση του φαρμάκου. Ενίοτε είναι δυνατόν να παρατηρηθούν γαστρεντερικά συμπτώματα όπως ναυτία, τάση προς εμετό, πόνος στο επιγάστριο, διάρροια, ανορεξία κλπ. Σε αυτές τις περιπτώσεις συνίσταται η ελάττωση της δόσεως ή προσωρινή διακοπή

της θεραπείας. Επίσης σε περιπτώσεις μακροχρόνιας χορήγησης της 2-MPG, μπορεί να παρατηρηθεί λευκωματουρία για την οποία συνιστάται διακοπή ή μείωση της δοσολογίας του φαρμάκου. Έχει τέλος αναφερθεί μία περίπτωση μυοπάθειας που ανεστράφη με την διακοπή και σπάνια η εκδήλωση νεφρωσικού συνδρόμου (Kallistratos et al 1986, Hales et al 1982, Rizzoni et al 1979, Reveillaud et al 1978).

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Σκοπός της μελέτης ήταν να διαπιστωθεί κατά πόσο οι θειόλες(σουλφυδρυλικές ενώσεις)μπορεί να δράσουν αντιπρολακτιναιμικά, σε περιπτώσεις φυσιολογικής υπερπρολακτιναιμίας όπως η αυτή της γαλουχίας στις γυναίκες και ταυτόχρονα να μελετηθεί ο μηχανισμός δράσης τους *in vivo* στην μείωση των επιπέδων της προλακτίνης. Για το σκοπό αυτό ως αντιπροσωπευτική σουλφυδρυλική ένωση επιλέχτηκε η N-2- μερκαπτοπροπιονυλική-γλυκίνη, ουσία εγκεκριμένη στην Ελλάδα και διεθνώς για την αγωγή μιας σειράς παθήσεων.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

ΥΛΙΚΟ (ΛΕΧΩΙΑΔΕΣ)

Μελετήθηκαν 100 γυναίκες μεταξύ 1/3/1993 και 30/6/1997 κατά τη διάρκεια της λοχείας. Οι γυναίκες αυτές δεν επιθυμούσαν ή δεν επιτρέπονταν να θηλάσουν, είτε για λόγους προσωπικούς, είτε για λόγους ιατρικούς.

Οι γυναίκες της μελέτης χωρίστηκαν σε ομάδες:

1^η Ομάδα συντηρητικής αγωγής: 25 γυναίκες στις οποίες έγινε διακοπή της γαλουχίας με φυσιολογικές μεθόδους (απογαλακτισμός, επιθέματα, περιδέσεις), επί 14ήμερο, δεδομένου ότι σε προηγούμενους τοκετούς είχαν παρουσιάσει προβλήματα παρενεργειών ή ευαισθησίας στη χορήγηση βρωμοκρυπτίνης(ομάδα ελέγχου).

2^η Ομάδα 2-MPG(200mg): 25 γυναίκες στις οποίες λόγω θετικού Αυστραλιανού Αντιγόνου η χορήγηση N-2-μερκαπτοπροπιονυλικής γλυκίνης (2-MPG) είχε ιατρική ένδειξη και έλαβαν από το στόμα 200mg ημερησίως επί 14ήμερο.

3^η Ομάδα 2-MPG(500mg): 25 γυναίκες με παρόμοιες με την 2^η ομάδα ιατρικές ενδείξεις οι οποίες έλαβαν από το στόμα 2-MPG, 500mg ημερησίως, επί 14ήμερο

4^η Ομάδα (Βρωμοκρυπτίνη): 25 γυναίκες οι οποίες έλαβαν από το στόμα 5mg βρωμοκρυπτίνης ημερησίως, επί 14ήμερο.

Τα άτομα της 2^{ης} και 3^{ης} ομάδας (ομάδα 2MPG) ενημερώθηκαν πλήρως για την ακολουθητέα αγωγή, τις παρενέργειες, τις ενδείξεις και αντενδείξεις του φαρμάκου και υπέγραψαν υπεύθυνη δήλωση εθελοντικής συμμετοχής στην πειραματική μελέτη.

Τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά κάθε ομάδας φαίνονται στους πίνακες 1 και 2.

ΠΙΝΑΚΑΣ 1 : Επιδημιολογικά και κλινικά στοιχεία γυναικών της μελέτης

Ον/μο	Ομάδα	Ηλικία	Αριθμός τοκετών	Αγωγή	Λόγοι διακοπής γαλουχίας
KZ	1 ^η	28	2 ΦΤ	Συντηρητική	Παρενέργ. βρωμοκρ.
TE	1 ^η	24	2 ΦΤ	>>	>> >>
ΣΡ	1 ^η	26	2 σκυουλκία	>>	>> >>
NA	1 ^η	31	2 ΦΤ	>>	Υπέρταση μετά τοκετό
KA	1 ^η	29	2 ΦΤ	>>	Παρενέργ. βρωμοκρ.
BE	1 ^η	35	3 ΦΤ	>>	>> >>
AM	1 ^η	19	2 σκυουλκία	>>	>> >>
PT	1 ^η	23	2 ΦΤ	>>	Υπέρταση λοχείας
ΔΕ	1 ^η	27	3 ΦΤ	Συντηρητική	Παρενέργ. βρωμοκρ.
ΓΖ	1 ^η	30	2 ΦΤ	>>	>> >>
ΘΜ	1 ^η	33	2 ΦΤ	>>	>> >>
PK	1 ^η	36	3 ΦΤ	>>	Υπέρταση λοχείας
ΛΕ	1 ^η	31	2 σκυουλκία	>>	>> >>
ΣΙ	1 ^η	37	2 ΚΤ	>>	Παρενέργ. βρωμοκρ.
ΦΜ	1 ^η	25	3 ΦΤ	>>	>> >>
PB	1 ^η	28	2 ΦΤ	>>	>> >>
KE	1 ^η	18	2 ΚΤ	>>	>> >>
MN	1 ^η	26	2 ΦΤ	>>	Υπέρταση λοχείας
PM	1 ^η	27	2 ΦΤ	>>	Παρενέργ. βρωμοκρ.
ΒΣ	1 ^η	35	2 ΦΤ	>>	>> >>
ΓΜ	1 ^η	33	2 ΦΤ	>>	>> >>
ΖΔ	1 ^η	31	2 σκυουλκία	>>	>> >>
KM	1 ^η	30	2 ΦΤ	>>	>> >>
ΤΙ	1 ^η	27	2 ΦΤ	>>	>> >>
ΡΠ	1 ^η	21	2 σκυουλκία	>>	>> >>

ΠΑ	2 ^η	26	1 ΦΤ	2-MPG200mg	HBsAg (+)
ΓΑ	2 ^η	29	1 ΦΤ	>>	HBsAg(+)
ΑΠ	2 ^η	35	2 ΦΤ	>>	Μαστίτιδα
ΤΣ	2 ^η	38	1 σκυουλκία	>>	Εισέχουσες θηλές
ΔΜ	2 ^η	30	1 ΦΤ	>>	HBsAg(+)
ΠΣ	2 ^η	27	1 ΦΤ	>>	>>
ΜΕ	2 ^η	26	2 ΦΤ	>>	HBsAg(+)
ΤΛ	2 ^η	23	1 σκυουλκία	>>	HBsAg(+)
ΓΟ	2 ^η	25	2 ΦΤ	>>	HBsAg(+) & κυστινour.
ΣΦ	2 ^η	24	1 ΚΤ	>>	Αισθητικοί λόγοι
ΖΦ	2 ^η	22	1 ΦΤ	>>	Αισθητικοί λόγοι
ΝΕ	2 ^η	23	1 ΦΤ	>>	HBsAg(+)
ΣΑ	2 ^η	25	1 ΦΤ	>>	Εισέχουσες θηλές
ΘΕ	2 ^η	26	1 ΦΤ	>>	HbsAg(+)
ΠΙ	2 ^η	29	1 ΚΤ	>>	HbsAg(+)
ΡΕ	2 ^η	33	2 ΦΤ	>>	Αισθητικοί λόγοι
ΚΓ	2 ^η	31	1 σκυουλκία	>>	HbsAg(+)
ΜΚ	2 ^η	29	2 ΦΤ	>>	Μαστίτιδα
ΜΓ	2 ^η	31	2 ΦΤ	>>	HbsAg(+)
ΔΜ	2 ^η	33	3 ΦΤ	>>	Αισθητικοί λόγοι
ΧΟ	2 ^η	35	2 ΦΤ	>>	HbsAg(++)
ΛΚ	2 ^η	27	1 ΦΤ	>>	Αισθητικοί λόγοι
ΔΣ	2 ^η	29	1 ΦΤ	>>	Μαστίτιδα
ΔΣ	2 ^η	35	2 ΦΤ	>>	HbsAg(+)
ΚΘ	2 ^η	36	2 ΦΤ	>>	HbsAg(+)
ΚΕ	3 ^η	27	1 σκυουλκία	2AMPG 500mg	HbsAg(+)

ΦΓ	3 ^η	29	2 ΦΤ	>>	Εισέχουσες θηλές
NM	3 ^η	30	2 ΦΤ	>>	Αισθητικοί λόγοι
ΠΚ	3 ^η	28	1 ΚΤ	>>	HbsAg(+)
ΔΑ	3 ^η	27	1 ΚΤ	>>	>>
ΓΙ	3 ^η	25	1 ΦΤ	2-MPG500mg	HbsAg(+)
ΚΕ	3 ^η	24	1 ΦΤ	>>	Μαστίτιδα
ΜΧ	3 ^η	23	1 ΦΤ	>>	>>
ΚΕ	3 ^η	22	1 σικουλικία	>>	Εισέχουσες θηλές
ΒΔ	3 ^η	21	2 ΦΤ	>>	Αισθητικοί λόγοι
ΠΕ	3 ^η	20	1 ΦΤ	>>	HbsAg(+)
ΚΕ	3 ^η	19	1 ΦΤ	>>	>>
ΝΑ	3 ^η	25	2 ΦΤ	>>	Μαστίτιδα
ΚΒ	3 ^η	36	2 ΦΤ	>>	>>
ΓΦ	3 ^η	29	1 σικουλικία	>>	Αισθητικοί λόγοι
ΓΕ	3 ^η	31	2 ΚΤ	>>	HbsAg(+)
ΤΜ	3 ^η	33	1 ΦΤ	>>	>>
ΒΚ	3 ^η	32	2 ΦΤ	>>	>>
ΜΕ	3 ^η	30	2 ΦΤ	>>	>>
ΚΔ	3 ^η	29	1 ΦΤ	>>	>>
ΖΜ	3 ^η	31	2 ΦΤ	>>	>>
ΜΒ	3 ^η	33	2 ΦΤ	>>	Αισθητικοί λόγοι
ΔΜ	3 ^η	27	1 σικουλικία	>>	HbsAg(+)
ΝΛ	3 ^η	25	2 ΦΤ	>>	>>
ΠΓ	3 ^η	21	1 ΦΤ	>>	>>
ΑΕ	4 ^η	23	1 ΦΤ	Parlodel 5mg	Εισέχουσες θηλές
ΜΧ	4 ^η	25	2 ΦΤ	>>	Αισθητικοί λόγοι
ΜΘ	4 ^η	26	1 ΦΤ	>>	Μαστίτιδα
ΑΜ	4 ^η	24	1 ΦΤ	>>	>>

PM	4 ^η	22	2 ΦΤ	>>	Αισθητικοί λόγοι
ME	4 ^η	29	2 ΦΤ	>>	HBsAg(+)
BM	4 ^η	30	3 ΦΤ	>>	>>
ΔΑ	4 ^η	31	2 ΦΤ	>>	>>
ΔΠ	4 ^η	22	1 σικνουλκία	>>	Μαστίτιδα
ΚΓ	4 ^η	25	2 ΦΤ	>>	Αισθητικοί λόγοι
ΓΛ	4 ^η	27	1 ΦΤ	>>	Εισέχουσες θηλές
ΜΠ	4 ^η	29	2 ΦΤ	>>	>>
ΤΓ	4 ^η	31	2 ΦΤ	>>	Μαστίτιδα
ΛΒ	4 ^η	32	2 ΦΤ	>>	>>
ΠΕ	4 ^η	30	2 ΦΤ	>>	Αισθητικοί λόγοι
ΤΑ	4 ^η	27	1 σικνουλκία	>>	>>
ΛΕ	4 ^η	29	1 ΚΤ	>>	Εισέχουσες θηλές
ΘΜ	4 ^η	31	2 ΦΤ	>>	HbsAg(+)
ΜΜ	4 ^η	25	1 ΚΤ	>>	Μαστίτιδα
ΧΕ	4 ^η	23	1 ΚΤ	>>	>>
ΧΑ	4 ^η	22	1 ΦΤ	>>	Εισέχουσες θηλές
ΧΚ	4 ^η	19	1 ΦΤ	>>	Αισθητικοί λόγοι
ΖΠ	4 ^η	21	1 ΦΤ	>>	HbsAg(+)
ΣΠ	4 ^η	31	2 ΦΤ	>>	Μαστίτιδα
ΜΒ	4 ^η	32	2 ΦΤ	>>	HbsAg(+)

Πίνακας 2: Μέση ηλικία των γυναικών και αριθμός τοκετών ,στις διάφορες ομάδες της μελέτης(1^η ομάδα :συντηρητική αγωγή, 2^η ομάδα 200mg 2-MPG, 3^η ομάδα: 500mg 2-MPG και 4^η ομάδα: 5mg βρωμοκρυπτίνη).

Ομάδα	Ηλικία	Αριθμός τοκετών
1 ^η	28±3.5	2±1.6
2 ^η	32±3.2	1±1.4
3 ^η	27±4.2	1±1.3
4 ^η	26±2.9	1±1.6

Τα φάρμακα άρχισαν να χορηγούνται, 24 ώρες μετά τον τοκετό από το στόμα, για 14 ημέρες, στις 8 το πρωί και στις 8 το βράδυ. Σε αυτό το χρονικό διάστημα δεν ελάμβαναν άλλο φαρμακευτικό σκεύασμα. Η αναστολή της γαλουχίας εκτιμώνταν με βάση την καθημερινή φυσική εξέταση του μαστού στο νοσοκομείο (τάση του μαστού, γαλακτόρροια, πόνος στο μαστό) αμέσως μετά τον τοκετό, την πρώτη, δεύτερη, τρίτη, τέταρτη και τη δέκατη τέταρτη ημέρα από την έναρξη της φαρμακευτικής αγωγής. Όλες οι γυναίκες επανελέχθησαν μετά τεσσερις εβδομάδες προκειμένου να διαπιστωθεί η πλήρης επιτυχία της αγωγής ή μη και να εκτιμηθεί κατά πόσον να υπήρξε υποτροπή της γαλουχίας (κλινικά).

A. Το πρωτόκολλο που χρησιμοποιήθηκε ήταν:

Ονοματεπώνυμο:

Ηλικία

Γυναικολογικό αναμνηστικό:

Ατομικό αναμνηστικό:

Κληρονομικό αναμνηστικό:

Τόκος:

Αγωγή:

Παρενέργειες:

Διεύθυνση:

Τηλέφωνο:

Κλινική εκτίμηση και αξιολόγηση

Η κλινική εκτίμηση της διακοπής της γαλουχίας και κυρίως της γαλακτοφορίας του μαστού έγινε με βάση συγκεκριμένα κλινικά κριτήρια όπως αυτά καθιερώθηκαν από τους Mantel-Haensel. (όρα πίνακα)

Κριτήρια του Mantel- Haensel test

Ένταση συμπτωμάτων	Έκκριση γάλακτος	Πόνος στο στήθος	Συμφόρηση μαστού
Μικρή	Λίγες σταγόνες για ≤ 3 ημέρες	Εύκολα ανεκτός	Ευαισθησία μόνο με ψηλάφηση
Μέτρια	Λίγες σταγόνες για > 3 ημέρες, ή άφθονη έκκριση για < 3 ημέρες	Ανεκτός με δυσκολία	Ανεκτή σκλήρυνση και παροδική ευαισθησία
Σοβαρή	Άφθονη έκκριση για > 3 ημέρες	Χρειάσθηκαν παυσίπονα	Σκλήρυνση που εμποδίζει τη καθημερινή δραστηριότητα

Εργαστηριακός έλεγχος

	Ημέρα αμέσως μετά τον τοκετό	1 ^η ημέρα μετά τον τοκετό	2 ^η ημέρα μετά τον τοκετό	3 ^η ημέρα μετά τον τοκετό	4 ^η ημέρα μετά τον τοκετό	14 ^η ημέρα μετά τον τοκετό
Γεν. αίματος						
Προλακτίνη						
ΤΚΕ						
Λευκώματα ορού						
Χολερυθρίνη						
Ουρία						
Κρεατινίνη						
Τριγλυκερίδια						
Τρανσαμινάσες						
Γενική ούρων						
Αλκαλ.φωσφατά ση						

Β. Με βάση την κλινική εκτίμηση και αξιολόγηση τα αποτελέσματα της αγωγής χωρίσθηκαν σε τρεις ομάδες:

Πλήρης επιτυχία: Απουσία συμπτωμάτων εκτός από παροδική έκκριση γάλακτος που φυσιολογικά εκκρίνεται στο τέλος της κύησης.

Μερική επιτυχία: Παρουσία περιορισμένης εκκρίσεως γάλακτος με περιορισμένο πόνο, ή και τα δύο, ή συμφόρηση του μαστού σε οποιοδήποτε στιγμή.

Αποτυχία: Χαρακτηρίζονταν από πόνο, συμφόρηση, καθώς και άφθονη έκκριση γάλακτος.

Αιμοληψίες για την μέτρηση της προλακτίνης και τον εργαστηριακό έλεγχο.

Ελαμβάνετο φλεβικό αίμα για μέτρηση προλακτίνης πριν την έναρξη της θεραπείας και έξι ώρες μετά από κάθε λήψη φαρμάκου, την 1^η, 2^η, 3^η, 4^η, και 14^η ημέρα από τον τοκετό. Τα δείγματα φυγοκεντρήθηκαν και οι οροί καταψύχθηκαν μέχρι να εκτιμηθούν. Οι εξετάσεις που συγχρόνως γινόταν ήταν, γενική αίματος, ΤΚΕ, γενική ούρων, ουρία, κρεατινίνη, χολερυθρίνη, αλκαλική φωσφατάση, ασπαρτική αμινοτρανσφεράση, γλουταμινική τρανσπεπτιδάση, λευκώματα ορού και γενική ούρων.

Δοκιμασία διέγερσης με θυροειδο-εκλυτική ορμόνη (TRH – test)

Επτά υγιείς εθελόντριες ηλικίας από 25 έως 30 ετών (Μ.Τ.: 27.3 ± 3.4) υπεβλήθησαν σε δοκιμασία διέγερσης της έκκρισης της προλακτίνης με θυροειδο-εκλυτική ορμόνη (TRH-test), ως κάτωθι:

Κατ' αρχήν έγινε πρωινή αιμοληψία για τη μέτρηση, μετά νυκτερινή νηστεία των βασικών τιμών προλακτίνης και εν συνεχεία για το TRH- test. Κατόπιν οι εθελόντριες ετέθησαν υπό αγωγή με N-(2-μερκαπτοπροπιονυλική)-γλυκίνη 250mg ανά 12ωρο επί 7ήμερο και στη συνέχεια υπεβλήθησαν στη δοκιμασία της διέγερσης με TRH.

Η διέγερση με TRH έγινε σε όλες τις γυναίκες, πριν, και μία εβδομάδα μετά τη χορήγηση 2-MPG, μετά ολονύκτια νηστεία σε κατακεκλιμένη θέση μεταξύ 8³⁰ – 9³⁰ π.μ. Οι αιμοληψίες έγιναν με τη βοήθεια προσωρινού φλεβοκαθετήρα στην μεσοβασίλική φλέβα.

Μετά τη λήψη δείγματος για τη μέτρηση της βασικής τιμής προλακτίνης (T_0), ανάλογα δείγματα ελήφθησαν σε χρόνους, $T_1=20$, $T_2=60$, $T_3=120$, $T_4=180$ λεπτά, μετά την ενδοφλέβια έγχυση 400μg TRH (TRH Relefact, Hoechst). Οι οροί αποθηκεύτηκαν στους -30°C μέχρι τη μέτρηση.

Μέθοδος μέτρησης της προλακτίνης του ορού

Η μέθοδος που χρησιμοποιήθηκε για την μέτρηση της προλακτίνης ήταν του πολωμένου ανοσοφθορισμού, με την τεχνική Μικροσωματιδιακού Ενζυμικού ανοσοφθορισμού (Microparticle Enzyme Immunoassay) ΜΕΙΑ.

Θεωρητική βάση της μεθόδου

Το σύστημα ΙΜΧ έχει σχεδιαστεί για να εκτελεί ανοσοπροσδιορισμούς χρησιμοποιώντας φθορίζοντα ένζυμα, υποστρώματα και τεχνικές πολωμένου φθορισμού.

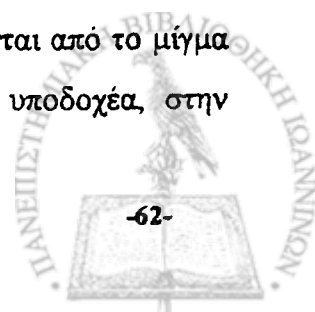
Οι ανοσοενζυμικές διεργασίες τυπικά χρησιμοποιούν ένα επικαλυμμένο, πολύ μικρών διαστάσεων μικροσωματίδιο, σαν μέσο δια του οποίου, η προς μέτρηση ουσία δεσμεύεται για να γίνει ο προσδιορισμός της.

Αναλύσεις που χρησιμοποιούν αυτήν τη μέθοδο λέγονται Μικροσωματιδιακοί Ενζυμικοί Ανοσοπροσδιορισμοί (Microparticle Enzyme Immunoassays) ΜΕΙΑ.

Μια διαφορετική μέθοδος δέσμευσης ουσίας, δέσμευσης ιόντος, χρησιμοποιεί ένα διαλυτό πολυανιονικό υπόλειμμα αντί για επικαλυμμένο μικροσωματίδιο σαν μέσο δέσμευσης της προς ανάλυσης ουσίας. Αυτή η μέθοδος χρησιμοποιεί τις ίδιες φθορίζουσες ενζυμικές διαδικασίες όπως αυτές που χρησιμοποιούνται στη ΜΕΙΑ. Η ευελιξία του συστήματος ΙΧΜ επιτρέπει σε τεχνολογίες, όπως τη δέσμευση ιόντος (ion capture), να αναπτυχθούν και να εφαρμοστούν χρησιμοποιώντας τις ήδη υπάρχουσες διαδικασίες του ΙΜΧ.

Η τεχνολογία Μικροσωματιδιακού Ενζυμικού Ανοσοπροσδιορισμού (ΜΕΙΑ) χρησιμοποιεί επικαλυμμένα μικροσωματίδια με εξειδικευμένο μόριο δέσμευσης για την ουσία που πρόκειται να μετρηθεί. Η ενεργός επιφανειακή περιοχή των μικροσωματιδίων και η απόσταση διάχυσης μεταξύ της ουσίας και της στερεάς φάσης, έχει σαν αποτέλεσμα την αύξηση της κινητικής του προσδιορισμού και την ελάττωση των χρόνων επώασης, επιτρέποντας στις αναλύσεις ΜΕΙΑ να ολοκληρώνονται σε σημαντικά λιγότερο χρόνο από άλλες μεθόδους ανοσοπροσδιορισμού.

Τα μικροσωματίδια, μαζί με την δεσμευμένη ένωση, διαχωρίζονται από το μίγμα αντίδρασης με την σταθερή συγκράτηση τους στον ινώδη υάλινο υποδοχέα, στην κυψελίδα αντίδρασης της ΜΕΙΑ.



Αντιδραστήρια ΜΕΙΑ

- Μικροσωματίδια επικαλυμμένα με μόρια δέσμευσης (αντιγόνο, αντίσωμα ή εξειδικευμένο τμήμα μορίου).
- Επισημασμένη αλκαλική φωσφατάση για σύζευξη.
- Φθορίζον υπόστρωμα, 4- Methylumbelliferyl Phosphate (MUP).
- Κυψελίδα αντίδρασης που περιέχει έναν γυάλινο ινώδη υποδοχέα, στον οποίο δεσμεύεται το ανοσοσύμπλοκο.

Διαδικασία αντίδρασης ΜΕΙΑ

1. Δέσμευση της ένωσης στα μικροσωματίδια.

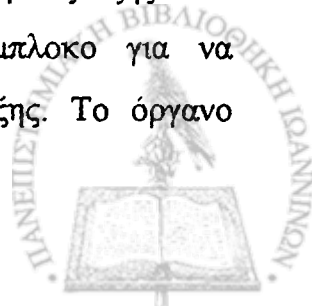
Το σύστημα IMX μεταφέρει δείγμα και μικροσωματίδια (μόρια δέσμευσης στο χώρο επώασης της κυψελίδας αντίδρασης). Κατά τη διάρκεια της επώασης, οι ενώσεις δεσμεύονται στα μικροσωματίδια, δημιουργώντας ένα ανοσοσύμπλοκο.

2. Σύνθεση του ανοσοσυμπλόκου στον γυάλινο ινώδη υποδοχέα

Το σύστημα IMX μεταφέρει ένα ακριβές κλάσμα του ανοσοσυμπλόκου στον αδρανή ινώδη υποδοχέα της κυψελίδας αντίδρασης. Το ανοσοσύμπλοκο δεσμεύεται σταθερά στον υποδοχέα. Ακολούθως ο υποδοχέας ξεπλένεται για να απομακρυνθούν οι ουσίες που δεν αντέδρασαν. Το ανοσοσύμπλοκο συγκρατείται από τις γυάλινες ινές, ενώ η περίσσεια της αντίδρασης ρέει τάχιστα δια μέσου των μεγάλων πόρων του υποδοχέα.

3. Ολοκλήρωση του ανοσοσυμπλόκου με σύζευξη.

Το σύστημα IMX προσθέτει επισημασμένη αλκαλική φωσφατάση σύζευξης στον υποδοχέα (matrix). Το μόριο σύζευξης δεσμεύεται στο ανοσοσύμπλοκο για να συμπληρώσει το <<σάντουιτς>> αντίσωμα - ένωση - μόριο σύζευξης. Το όργανο ξεπλένει πάλι τον υποδοχέα.



4. MUP μετατρέπεται σε MU

Το όργανο προσθέτει φθορογενές υπόστρωμα, την 4-φωσφορική Μεθυλαμπελιφερίνη (4- Methylumbelliferyl Phosphate) (MUP) στον υποδοχέα. Το μόριο σύζευξης καταλύει την υδρόλυση της MUP σε 4-Μεθύλαμπελιφερον (4-Methylumbelliferone MU).

5. Η ταχύτητα σχηματισμού του MU δηλώνει την συγκέντρωση της ένωσης

Τα οπτικά του οργάνου μετρούν την ταχύτητα με την οποία το MU, το φθορίζον προϊόν, σχηματίζεται στον γυάλινο ινώδη υποδοχέα. Η ταχύτητα με την οποία σχηματίζεται η MU στον υποδοχέα, είναι ανάλογη της συγκεντρώσεως της προς ανάλυση ένωσης του δείγματος.

Διαδικασία ανάλυσης προλακτίνης

-Το δείγμα, το μέσον αραίωσης και αντι-Προλακτίνη, συζευκτική αλκαλική φωσφατάση (ALP) και επικεκαλυμμένα μικροσωματίδια με αντι-Προλακτίνη, εκχύνονται σε ένα φρεάτιο της κυψελίδας.

-Η προλακτίνη δεσμεύεται σε αμφοτέρα, στο επισημασμένο με ένζυμο αντίσωμα και στα μικροσωματίδια επικεκαλυμμένα με αντίσωμα, σχηματίζοντας ένα σύμπλοκο αντίσωμα- αντιγόνο-αντίσωμα.

-Ένα τμήμα του συμπλόκου αντίσωμα-ατιγόνο-αντισώμα μεταφέρεται στον υποδοχέα της κυψελίδας (matrix cell). Τα μικροσωματίδια δεσμεύονται σταθερά στο γυάλινο υποδοχέα (glass fiber matrix).

-Ο υποδοχέας της Κυψελίδας ξεπλένεται για να απομακρυνθούν οι μη δεσμευμένες ουσίες.

-Το υπόστρωμα, η 4-φωσφορική μεθυλαμπελιφερίνη, προστίθεται στον υποδοχέα της κυψελίδας και το φθορίζον παράγωγο μετράται από το οπτικό της ΜΕΙΑ.

In vitro έλεγχος της αντίδρασης της προλακτίνης με την N-(2 - Μερκαπτοπροπιονυλ)-γλυκίνη (2-MPG).

Για να διαπιστωθεί κατά πόσον η N-(2-μερκαπτοπροπιονυλική)-γλυκίνη μπορεί να μεταβάλλει το μόριο της προλακτίνης επηρεάζοντας την δραστικότητα της και όχι την αντιγονικότητα στην μέθοδο μέτρησης της, έγινε *in vitro* επώαση καθαρής προλακτίνης με διάφορες συγκεντρώσεις 2-MPG και εν συνεχεία ηλεκτροφορητική ανίχνευση του προκύπτοντος προϊόντος.

Η μέθοδος που χρησιμοποιήθηκε περιγράφεται κατωτέρω:

Ηλεκτροφόρηση

Η τεχνική της ηλεκτροφόρησης έχει γίνει απαραίτητο εργαλείο για τον χαρακτηρισμό μακρομορίων και για τη δομική καθαρότητα τους.

Η μέθοδος βασίζεται στο γεγονός ότι μόρια όπως DNA, RNA και πρωτείνες αποκτούν ένα φορτίο και έτσι είναι ικανά να κινούνται όταν τοποθετηθούν σ' ένα ηλεκτρικό πεδίο. Οι πρωτείνες φέρουν ηλεκτρικό φορτίο που είναι αποτέλεσμα των όξινων και βασικών αμινοξέων που περιέχουν. Το καθαρό φορτίο του μορίου είναι αυτό που έχει σπουδαιότητα. Έτσι, εάν ένα μίγμα πρωτεϊνών ηλεκτροφορείται, κάθε μία θα αναμένεται να συγκεντρωθεί σε μία καθορισμένη θέση μέσα στο ηλεκτρικό πεδίο.

Η μετατόπιση μακρομορίων σε πηκτή (gel) ακρυλαμιδίου είναι έντονα επηρεασμένη από την κατασκευή της πηκτής.

Η κινητικότητα των πρωτεϊνών σε πηκτή ακρυλαμιδίου είναι έργο και του φορτίου και του μεγέθους τους. Υποθετικά, δύο πρωτείνες με διαφορετικό μοριακό βάρος, μπορούν να μετατοπισθούν προς την άνοδο (+) με τον ίδιο ρυθμό αν η διαφορά μεγέθους των εξισορροπείται με αντιστάθισμα στη διαφορά φορτίων. Η ηλεκτροφόρηση ακρυλαμιδίου, χρησιμοποιώντας πηκτές με πόρους ενός μεγέθους, δεν μπορεί να χρησιμεύσει για να πάρουμε πληροφορίες για το μοριακό βάρος ενός μορίου.

Στην προσπάθεια υπερπήδησης αυτών των προβλημάτων, ο Sharino προσπάθησε να διαχωρίσει ένα μίγμα πρωτεϊνών παρουσία SDS, ενός ανιονικού απορρυπαντικού. Τα αποτελέσματα των προσπαθειών αυτών, προέτρεψαν τους Weber και Osborn να καθορίσουν την κινητικότητα περίπου 40 πρωτεϊνών παρουσία SDS και να αποφανθούν

ότι οι πρωτεΐνες ήταν γραμμικά κλάσματα των λογαρίθμων του μοριακού βάρους.

Φαίνεται ότι το SDS συνδέεται στις υδρόφοβες περιοχές των πρωτεϊνών και τις διαχωρίζει στις υπομονάδες τους. Επίσης, προσδίδει ένα μεγάλο αρνητικό φορτίο στη μετουσιωμένη πρωτεΐνη, δηλαδή στα τυχαία περιελισσόμενα. Αυτό το αρνητικό φορτίο καλύπτει κάθε φορτίο που φυσιολογικά υπάρχει απουσία SDS. Έτσι χρησιμοποιείται επιτυχώς όσον αφορά στο μοριακό βάρος και στη σύνθεση των υπομονάδων των καθορισμένων πρωτεϊνών.

Η ηλεκτροφόρηση πρωτεϊνών (SDS- PAGE) έγινε με τη μέθοδο Laemmli * σε σύστημα κάθετων γυάλινων πλακών. Οι χρησιμοποιηθήσεις πηκτές αποτελούνται από δύο μέρη:

1. Προετοιμάζουμε τα παρακάτω διαλύματα:

<u>Light 4% (15ml)</u>		<u>Heavy 20% (15ml)</u>	
3.125ml	←	30 / 0.8% acrylamide/bis	→ 12.5ml
4.75ml	←	1.5M Tris pH 8.8	→ 4.75ml
456μl	←	γλυκερόλη	→ 2.25ml
10.3ml	←	H ₂ O	→ —
62.5μl	←	10% AM.PER.	→ 62.5μl
	←	Bromophenol blue 1%	→ 100μl

2. Παίρνουμε 5ml Heavy διάλυμα και προσθέτουμε 15μl AM.PER και 5μl TEMED. Ανάδευση με Vortex. Ρίχνουμε 2 ml από το μίγμα για το κλείσιμο του κάτω μέρους των πλακών. Προσθέτουμε κορεσμένη με νερό βουτανόλη για τη δημιουργία ίσιας γραμμής πήξεως.

3. Προετοιμάζουμε ένα νέο βαρύ διάλυμα ακρυλαμιδίου που τοποθετούμε στον πάγο.



4. Προσθέτουμε και στα δύο διαλύματα (heavy και light) από 6.25μl TEMED. Αναμιγνύουμε και βάζουμε 16ml από κάθε διάλυμα σε κάθε δοχείο της συσκευής κατασκευής κλίσης πυκνότητας (το βαρύ στην έξοδο). Αφού απορρίψουμε το μίγμα που βγαίνει από τη συσκευή στις πλάκες ηλεκτροφόρησης τις οποίες έχουμε κλείσει στον πυθμένα με 2ml Heavy διαλύματος, υπερκαλύπτουμε με κεκορεσμένη με νερό βουτανόλη και αφήνουμε για 30 λεπτά περίπου.

5. Προετοιμάζουμε το upper gel ως εξής:

Upper gel:

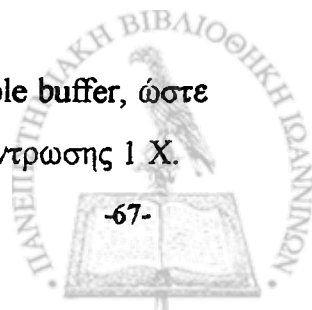
7.2 ml	H ₂ O
1.66ml	Acrylamide /Bis 30/0.8 %
950 μl	1.5M Tris pH=8.8
100μl	10% AM.PER
10μl	TEMED

6. Προετοιμάζουμε τα δείγματά μας με native sample Buffer που παρασκευάζουμε ως εξής:

Native sample buffer (4X)

Tris 1M pH=6.8	2.5ml
Γλυκερόλη	4ml
Bromophenol blue	2ml
H ₂ O	1.5ml
	10ml

Τα άγνωστα δείγματα τα αναμιγνύουμε με τέτοιες ποσότητες sample buffer, ώστε στο τελικό δείγμα να προκύπτει native sample buffer τελικής συγκέντρωσης 1 X.



7. Φυγοκεντρούμε 10.000g για 15λεπτά, για να αφαιρέσουμε τα αδιάλυτα υλικά.
8. Μεταφέρουμε το υπερκείμενο σε νέο erpendorf και «τρέχουμε» τα δείγματά μας χωρίς βρασμό.

To Running buffer (1X) περιέχει:

0.025 M	Tris pH=8.3	3.0275g
0.192 M	Γλυκίνη	14.41g
H ₂ O	για τελικό όγκο	1000ml

9. Χρόνος ηλεκτροφόρησης 20 ώρες στα 140 volt, στους 4°C

Εναλλακτικά	160 volt	17.5 ώρες
	180 volt	15.5 ώρες
	200 volt	14 ώρες

Stock Προλακτίνης*

Αραίωση του stock (100 1V=3mg δηλαδή 321V/mg. Χρησιμοποιώντας 0.1 XTE.

Το 1X:10mM Tris pH=8, 1mM EDTA φτιάχνουμε διάλυμα σε τελική συγκέντρωση 1μl.

Stock MPG (N-2-Mercaptopropionyl glycine)

1M→ 1μl = 1.63μg

*Auteotropic Hormone SIGMA L-6520



Πορεία

1) 5μl = 5μg προλακτίνης αναμείχθηκε με αυξανόμενες ποσότητες MPG (0-500mM) σε ένα τελικό όγκο αντίδρασης 30μl.

2) Μετά από 2 ώρες επώασης σε θερμοκρασία δωματίου, ή στους 37°C, το μείγμα αναμείχθηκε με 6 μl (6X) native sample buffer (1X: 6.25 mM tris/HCl pH = 6.8, glycerol, 0.01% bromophenol blue), έτσι ώστε η τελική του συγκέντρωση να είναι 1X.

Το δείγμα ηλεκτροφορείται σε native pore exclusion mini electrophoresis (Angelidis, C.t et all. 1999) για 2 ώρες στα 200 volt, στους 4°C.

Οι πηκτές, μετά το πέρας της ηλεκτροφόρησης, βάφονται για 30 λεπτά σε διάλυμα βαφής Coomassie blue: 227ml H₂O

227ml Methanol

46ml Acetic Acid

1.25gr Coomassie blue

και αποχρωματίζονται με πολλαπλές αλλαγές διαλύματος (25% μεθανόλη, 7% οξικό οξύ).

Στατιστική αξιολόγηση

Τα αποτελέσματα των μετρήσεων συγκρίθηκαν καθόμάδα στους διάφορους χρόνους με την βοήθεια του t- Student's unpaired και paired test. Οι συσχετίσεις των διαφόρων παραμέτρων έγιναν κατά Pearson.

Οι συσχετίσεις αφορούσαν τις τιμές της προλακτίνης πριν από την φαρμακευτική επέμβαση και την συντηρητική αγωγή με την ηλικία των γυναικών, και τον αριθμό των τοκετών.

Ακόμη συσχετίστηκαν με τα παραπάνω οι μεταβολές των τιμών της προλακτίνης κατά την διάρκεια των φαρμακευτικών αγωγών, καθώς και η ημέρα διακοπής της γαλουχίας.

Η τελευταία συσχετίστηκε επίσης με τις αντίστοιχες τιμές της προλακτίνης και την διαπιστωθείσα ημέρα διακοπής ανά ομάδα.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Καμία από τις γυναίκες της μελέτης δεν εμφάνισε διαταραχές των βιοχημικών και αιματολογικών παραμέτρων που εξετάσθηκαν καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης όπως συνοπτικά φαίνεται στον πίνακα 3..

Πίνακας 3 : Μέσος όρος επιπέδων διαφόρων βιοχημικών-εργαστηριακών εξετάσεων στις διάφορες ομάδες κατά την διάρκεια της μελέτης

	Βρωμο- κρυπίνη			2-MPG 250 mg			2-MPG 500 mg			Συντηρητικά		
	0(αρχική)	4 ^η	14 ^η	0	4 ^η	14 ^η	0	4 ^η	14 ^η	0	4 ^η	14 ^η
Ημέρες												
ΤΚΕ(mm)	12.0	9	3	13	8	4	14 ^η	9	5	11	9	4
Λευκ.Ορού (mg/dl)	6.5	7.7	7.2	7.8	7.6	7.2	7.6	7.4	7.3	7.6	7.4	7.2
Χολεθρίνη (mg/dl)	0.9	0.8	0.7	0.9	0.7	0.7	1	0.8	0.9	0.9	0.8	0.7
Ουρία (mg/dl)	12.4	12.3	13	12	12.1	12.3	11.3	11.4	12.1	12.1	11.9	11.4
Κρεατι- νίνη(mg/dl)	0.6	0.7	0.7	0.5	0.6	0.6	0.7	0.7	0.8	0.7	0.6	0.5
Τριγλυκε- ρίδια	250.5	200.3	160.2	24.5	190.7	170.2	240.6	180.7	155.5	230	220	195
SGPT (μον)	18.2	17.4	17.2	18.7	18.5	17.1	19	18.8	16.9	17.4	17.4	17.1
SGOT (μον)	18.4	18.1	17.4	17.8	17.2	16.5	18.1	17.9	17.1	18.2	18.1	17.2
Αλκαλ. φωσφ.(μον)	97	83.1	65	93	80.2	57	94.5	79.7	65.3	95	81	63

Δεδομένου ότι η N-2- μερκαπτοπροπιονυλική γλυκίνη ενοχοποιείται ενίοτε για την πρόκληση λευκωματουρίας, σε όλες τις γυναίκες της μελέτης εγένετο έλεγχος λευκώματος ούρων στους διάφορους χρόνους της μελέτης. Από τον έλεγχο αυτό δεν προέκυψαν ενδείξεις παθολογικής λευκωματουρίας σε καμία από τις γυναίκες της μελέτης όπως φαίνεται στον πίνακα 4.

Πίνακας 4: Αποτελέσματα ελέγχου λευκωματουρίας στις γυναίκες των ομάδων κατά τους διάφορους χρόνους της μελέτης.

	Αρ.γυναικών- λεύκωμα	Αρ.γυναικών-λεύκωμα	Αρ.γυναικών- λεύκωμα
Ομάδες	0 ημέρα	4 ^η ημέρα	14 ^η ημέρα
Συντηρητική	10 ίχνη	3 ίχνη	-
βρωμοκρυπτίνη	12 ίχνη	4 ίχνη	-
2-MPG 250 mg	9 ίχνη	3 ίχνη	-
2-MPG 500mg	10 ίχνη	4 ίχνη	-

Τα αποτελέσματα της κλινικής εκτιμησης διακοπής της γαλουχίας στις γυναίκες υπό αγωγή με βρωμοκρυπτίνη και N-2- μερκαπτοπροπιονυλική γλυκίνη (2-MPG, 200mg & 500mg/24 ώρες) φαίνονται στον πίνακα 5 και έχουν ως εξής:

Πίνακας 5: Ποσοστά απόδοσης συντηρητικής αγωγής(1^η ομάδα) και με 2-MPG ,200 και 500mg (2^η και 3^η ομάδα) και βρωμοκρυπτίνη(4^η ομάδα) με βάση τα κριτήρια κλινικής εκτίμησης.

ΟΜΑΔΑ	ΠΛΗΡΗΣ ΕΠΙΤΥΧΙΑ		ΜΕΡΙΚΗ ΕΠΙΤΥΧΙΑ		ΑΠΟΤΥΧΙΑ	
	N	%	N	%	N	%
Συντηρ.αγ- 1 ^η	8	32%	7	28%	10	40%
2-MPG,200- 2 ^η	15	60%	6	24%	4	16%
2-MPG,500- 3 ^η	17	68%	5	20%	3	12%
Βρωμοκρ.- 4 ^η	20	80%	4	16%	1	4%

Πλήρη επιτυχία στην αναστολή γαλουχίας είχαν 20 από τις 25 λεχωίδες που αντιμετωπίστηκαν με βρωμοκρυπτίνη ποσοστό 80%, 17 από τις 25 λεχωίδες που πήραν φαρμακευτική αγωγή 2 -MPG 500mg ποσοστό 68%, 15 από τις 25 λεχωίδες που πήραν 2-MPG 200mg ποσοστό 60% και 8 από τις 25 λεχωίδες που αντιμετωπίστηκαν συντηρητικά (με επιθέματα περιδέσεις και απογαλακτισμό) ποσοστό 32%.

Μερική επιτυχία στην αναστολή γαλουχίας είχαν 4 από τις 25 λεχωίδες που πήραν βρωμοκρυπτίνη ποσοστό 16%, 5 από τις 25 λεχωίδες που πήραν 500mg, 2-MPG ποσοστό 20%, 6 από τις 25 λεχωίδες που πήραν 200 mg , 2-MPG ποσοστό 20%, και 7 από τις 25 λεχωίδες που αντιμετωπίστηκαν συντηρητικά ποσοστό 28%.

Αποτυχία στην αναστολή της γαλουχίας, 1 λεχωίς που πήρε βρωμοκρυπτίνη ποσοστό 4%, 3 λεχωίδες που έλαβαν 250mg X2, 2-MPG ποσοστό 12%, 4 λεχωίδες που έλαβαν 100mg X2 2AMPG ποσοστό 16% και 10 λεχωίδες που αντιμετωπίστηκαν συντηρητικά με φυσικούς ρυθμούς ποσοστό 40%. Όλες ελέχθηκαν 1 μήνα μετά και δεν παρουσίασαν κλινικά συμπτώματα γαλουχίας.

Αποτελέσματα μετρήσεων προλακτίνης ορού στις ομάδες της μελέτης

Όσον αφορά στις τιμές προλακτίνης(ng/ml) κατά τις ημέρες ελέγχου με βάση το πρωτόκολλο, είχαμε τα εξής αποτελέσματα, όπως φαίνεται αναλυτικά στους πίνακες 6-9:

Πίνακας 6: Τιμές της προλακτίνης(ng/ml) στους διάφορους χρόνους της μελέτης στην 1^η Ομάδα (Συντηρητική αγωγή)

Ονομ/μο	Προ (0-ημέρα)	1 ^η ημέρα	2 ^η ημέρα	3 ^η ημέρα	4 ^η ημέρα	14 ^η ημέρα
KZ	207	135	96	108	118.7	136.5
TE	95	90.2	156.1	190.2	147.6	92.5
NA	100.3	92.1	97.8	105.6	109.3	37.2
KA	90.5	75.4	82.5	101.7	110.4	85.3
BE	116	78	90.2	85.1	50	25.6
AM	142	151	120.5	97.3	65.2	25.9
PT	200.1	156.2	125.5	96.7	90.4	80.7
ΔΕ	101.6	89.5	92.6	72.1	67.1	22.5
ΓΖ	122.3	90.6	82.1	88.2	80.7	26.7
ΘΜ	209.4	184.5	191.3	167.7	61.7	53.8
PK	200.5	139.3	113.6	165.8	156.2	112.7
ΛΕ	108.9	71.6	75.8	79.7	74.5	23.5
ΣΙ	142.5	150.7	120.2	99.6	63.7	35.6
ΦΜ	140.5	151.6	127.5	190.5	180.7	96.7
PB	166.7	150.6	156.4	192.5	150.6	92.3
KE	93.5	86.2	90.7	92.4	100.7	35.4
MN	110.7	97.5	90.9	88.4	85.5	92.3
PM	175.7	169.4	153.2	140.7	141.5	35.3
ΒΣ	91.3	71.5	81.5	79.4	55.4	17.4
ΓΜ	112.7	110.6	67.9	65.4	53.9	44.7
ZΔ	26.7	25.4	23.2	20.7	21.3	17.6
KM	142.5	135.7	120	105.2	80.7	30.9
ΓΙ	90.7	70.6	80.2	65.9	52.4	26.7
ΡΠ	106.7	132.3	128.3	115.4	100.4	85.9
ΤΔ	120	118.5	120.9	112.2	108.7	32.1

Πίνακας 7: Τιμές της προλακτίνης(ng/ml) στους διάφορους χρόνους της μελέτης στην 2^η Ομάδα (2-MPG, 500 mg/24ωρο)

Όνομα/μο	Προ	1 ^η ημέρα	2 ^η ημέρα	3 ^η ημέρα	4 ^η ημέρα	14 ^η ημέρα
Κ.Ε	139.1	53.6	52.0	32.7	42.3	28.5
Φ.Γ	72.7	126.3	96.6	134.0	71.8	13.7
Ν.Μ	66.1	34.4	32.9	40.6	60.9	19.1
Π.Κ	200	200	66.6	50.0	41.6	29.3
Λ.Α	200	44.4	66.1	72.4	51.3	19.9
Γ.Ι	34.9	81.5	51.0	46.0	21.2	4.1
Κ.Ε	93.4	139.3	213.6	165.8	156.2	66.3
Μ.Χ	55.8	48.4	59.2	35.1	34.5	13.6
Κ.Ε	82.6	65.6	92.8	145.9	69.1	26.5
Β.Δ	142.4	41.0	78.2	188.9	198.7	21.8
Π.Ε	105.6	127.7	131.8	53.2	129.9	25.0
Κ.Ε	166.2	114.5	73.5	50.8	100.2	14.5
Ν.Σ	28.4	9.6	7.2	11.0	7.1	13.3
Κ.Β	106.9	137.7	68.1	63.9	59.5	7.8
Γ.Φ	73.6	77.0	63.3	63.5	208.0	44.2
Γ.Ε	200	50.0	43.2	41.4	34.8	26.2
Τ.Μ	143.5	63.1	104.1	58.5	68.0	31.1
Β.Κ	116.2	124.2	85.8	88.2	51.6	9.5
Μ.Ε	208	205	203	200	36.7	6.6
Κ.Δ	122.3	90.6	82.1	80.4	70.6	20.3
Ζ.Μ	120.7	85.7	80.6	70.4	50.9	17.4
Μ.Β	130.9	80.1	68.2	63.4	40.7	19.8
Δ.Μ	107.9	70.6	75.7	79.4	50.2	13.7
Ν.Λ	110.4	70.9	65.4	50.7	40.6	23.2
Π.Γ	105.7	91.4	72.4	45.9	38.7	20.4

Πίνακας 8: Τιμές της προλακτίνης(ng/ml) στους διάφορους χρόνους της μελέτης στην 3^η Ομάδα (2-MPG, 200mg/24ωρο)

Ονομ/μο	Προ	1 ^η ημέρα	2 ^η ημέρα	3 ^η ημέρα	4 ^η ημέρα	14 ^η ημέρα
Γ.Α	27.1	34.8	35.8	36.8	79.3	19.5
Α.Π	169.8	212.7	177.7	100.1	101.6	82.1
Τ.Σ	86.9	75.8	97.9	36.9	35.1	24.1
Δ.Μ	159.7	178.7	205.8	83.7	65.2	24.8
Μ.Σ	175.4	135.2	97.0	108.5	118.3	136.9
Μ.Ε	179.3	28.2	17.0	79.5	111.2	11.9
ΤΛ	208.5	184.2	191.3	167.7	61.0	2.2
Γ.Ο	200	104.6	87.1	80,5	85.2	48.3
Σ.Φ	167.1	73.7	139.4	200	93.6	27.2
Ζ.Φ	116.4	91.4	93.7	68.1	51.0	14.9
Ν.Ε	124.9	106.7	91.3	120.3	37.1	17.8
Σ.Α	142.6	150.6	120.1	99.0	63.7	15.7
Θ.Ε	93.5	46.2	157.3	190.5	147.7	94.3
Π.Ι	200	151	126.6	76.6	90.1	11.8
Ρ.Ε	35	51	69.6	64.9	78.9	32.9
Κ.Γ	26.4	9.1	7.0	6.6	8.1	4.2
Μ.Κ	94.5	132.9	92.3	75.1	86.3	25.9
Μ.Γ	100.7	89.4	91.5	70.6	65	25.4
Δ.Μ	90.2	70.4	80.5	65.9	51.4	23.8
Χ.Ο	100.5	70.7	90.5	70.6	63.7	27.2
Λ.Κ	120.5	69.7	80.9	68.7	50.7	24.2
Δ.Σ	110.9	100.5	79	70.4	67.2	26.9
Δ.Σ	98.4	97.8	90.6	80.5	62.5	25.7
Κ.Θ	105.7	95.3	86.5	71.9	65.4	28.3
Π.Α	200	23	9.6	8.0	9.2	32.9

Πίνακας 9: Τιμές της προλακτίνης(ng/ml) στους διάφορους χρόνους της μελέτης στην 4^η Ομάδα(Βρωμοκρυπτίνη 5 mg/24ωρο)

Όνομ/μο	Προ	1η	2η	3η	4η	14η
A.E	179.4	44.5	8.2	6.8	6.9	48.1
M.X	53.5	25.5	30.6	42.6	53.1	10.9
M.Θ	181.6	10.4	6.5	5.5	7.5	20.2
A.M	159.7	119.0	30.6	22.2	24.3	16.0
P.M	165.4	144.5	78.1	14.8	168.6	10.7
M.E	136.1	31.6	191.7	27.3	125.4	65.6
B.M	92.7	14.4	9.6	7.9	7.1	1.7
Δ.Α	53.2	87.2	10.6	6.5	5.8	1.1
Δ.Π	59.8	12.4	43.6	33.4	15.4	11.7
Κ.Γ	26.4	9.1	7.0	6.6	8.1	4.2
Γ.Λ	52.2	5.2	2.5	2.0	2.4	47.3
M.M	175.5	17.3	20.0	9.8	13.0	18.9
T.Γ	60.0	28.7	4.1	3.8	3.7	13.5
Λ.Β	54.4	6.3	3.6	3.4	4.5	7.1
Π.Ε	151.1	9.9	3.9	3.6	3.6	7.5
T.A	200	23.8	27.2	14.5	7.2	7.2
Λ.Ε	100.6	13.1	7.8	7.1	7.0	30.5
Θ.Μ	55.4	5.6	5.5	4.1	4.6	42.4
M.M	200	36.3	22.5	14.8	15.9	18.7
X.E	200	26.8	17.7	14.8	11.1	6.6
X.A	137.2	32.1	9.6	8.7	10.2	5.4
X.K	84.9	20.2	24.6	14.1	11.8	5.6
Z.Π	175.5	20.7	11.6	12.4	16.2	3.1
Σ.Π	119.1	35.5	12.7	8.8	8.6	10.3
M.B	119.8	20.2	10.5	8.0	6.7	15.7

Οοι μέσες μεταβολές των απολυτων τιμών προλακτίνης(ng/ml) στους διάφορους χρόνους και ομάδες της μελέτης φαίνονται στον πίνακα 10:

Πίνακας 10: Μέσες μεταβολές των απόλυτων τιμών προλακτίνης(ng/ml) ανά ομάδα

Ομάδες	0 ημ(πρό)	1 ^η ημ	2ημ	3 ^η ημ.	4 ^η ημ	14 ^η ημ
Συντ.αγωγή	128,5±44,5	112,9±39,0	107,4±35,0	109,6±43,2	93,1±34,5	56,4±34,9
Βρωμοκρυπτ.	119,7±57,1	32,0±34,7	24,0± 38,6	12,1±9,9	21,9±39,4	17,2±16,8
2-MPG,500mg	117,3±50,1	117,8±51,2	89,2±49,2	81,7±46,0	78,6±50,6	21,4±12,0
2-MPG,200mg	125,3±53,7	95,3±52,4	96,3±50,5	84,0±47,0	69,9±31,6	32,4±29,9

Από την στατιστική σύγκριση των μέσων τιμών τιμών της προλακτίνης κάθε ομάδας σε κάθε χρόνο προέκυψαν τα εξής:

-Δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στις μέσες τιμές της προλακτίνης μεταξύ των διαφόρων ομάδων την πριν από την έναρξη της θεραπείας ($p<0.1$)

-Από τις τιμές των άλλων ημερών μέτρησης τα επίπεδα της ομάδας αγωγής με βρωμοκρυπτίνη διέφεραν στατιστικά σημαντικά από αυτά όλων των άλλων ομάδων στους χρόνους 1^η έως 4^η ημέρα ($p<0.001$ έως $p<0.007$).

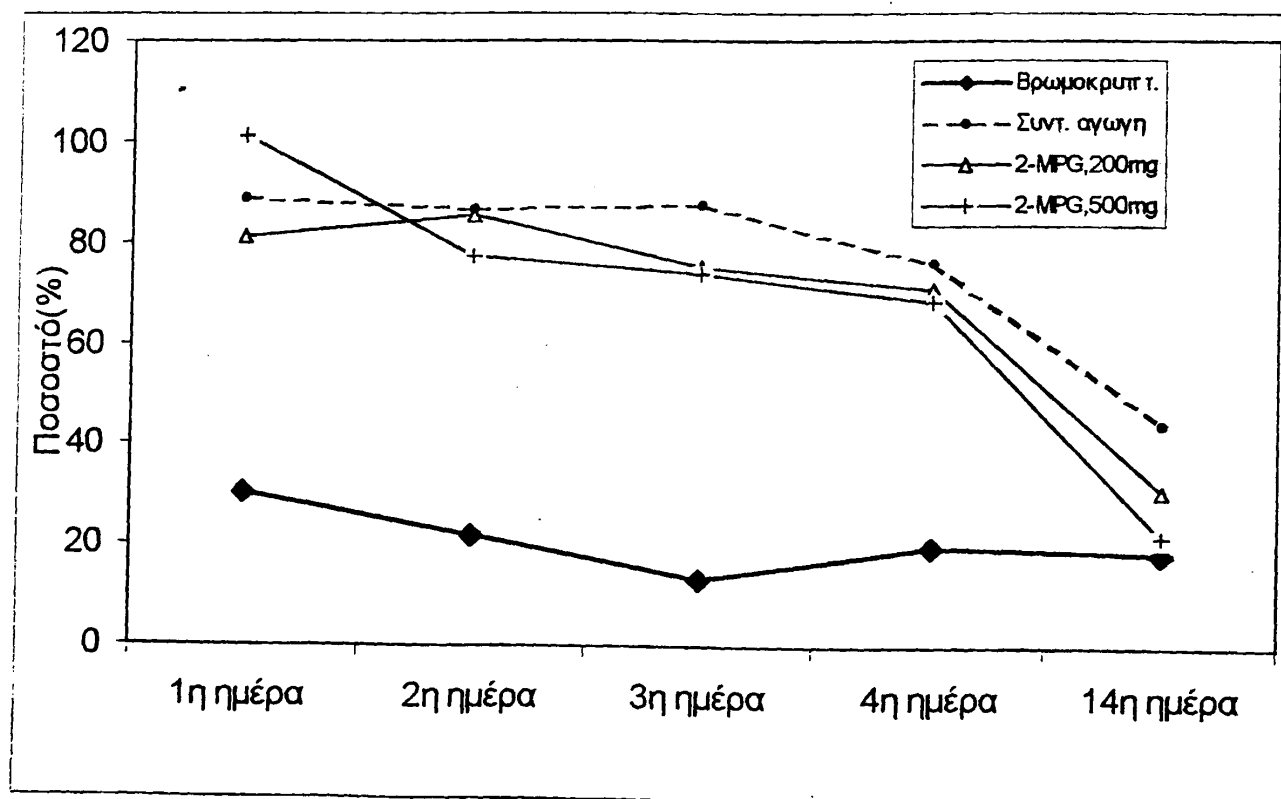
-Οι μέσες τιμές της προλακτίνης των ομάδων αγωγής με βρωμοκρυπτίνη και 2-MPG κατά την 14^η ημέρα διέφεραν στατιστικά σημαντικά από αυτές της ομάδας της συντηρητικής αγωγής($p<0.005$ & $p<0.02$ αντίστοιχα) ενώ οι τιμές της ομάδας της βρωμοκρυπτίνης διέφερε από αυτές των ομάδων 2-MPG σε επίπεδο πιθανότητας $p<0.05$.

Οι ποσοστιαίες(%) μεταβολές των επιπέδων της προλακτίνης(M.O +/-SD) κατά τους διάφορους χρόνους στις ομάδες της μελέτης φαίνονται στον πίνακα 12 και το διάγραμμα 1:

Πίνακας 12: Ποσοστιαία(%) μεταβολή των τιμών της προλακτίνης κατά τους διάφορους χρόνους,στις ομάδες της μελέτης

ΟΜΑΔΑ	H	M	E	P	E	Σ
	Προ(O)	1 ^η ημέρα	2 ^η ημέρα	3 ^η ημέρα	4 ^η ημέρα	14 ^η ημέρα
Συντ.αγωγή	100+/-0.0	88,8+/-14,6	86,6+/-22,6	87,6+/-31,1	76,1+/-30,6	43,8+/-25,6
Βρωμοκρυπτ.	100+/-0.0	30,2+/-10,5	21,9+/-7,8	13,4+/-5,2	19,8+/-8,3	18,4+/-7,4
2-MPG,500mg	100+/-0.0	101,1+/-21,9	77,1+/-31,2	73,9+/-31,7	68,2+/-9,0	21,6+/- 5,0
2-MPG,200mg	100+/-0.0	81,3+/-34,9	85,4+/-43,2	75,2+/-45,1	71,1+/-63,6	30,6+/- 26,9

Διάγραμμα 1:Ποσοστιαίες μεταβολές των τιμών της προλακτίνης κατά τους διάφορους χρόνους της μελέτης , στις διάφορες ομάδες



Από την στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων τόσο ως τιμές (ng/ml) προλακτίνης όσο και ως μέσο ποσοστό μεταβολής του στις διαφορές ομάδες προέκυψε ότι:

Οι μέσες τιμές της προλακτίνης κατά τους διάφορους χρόνους, δεν ήταν στατιστικώς σημαντικοί ($p < 0.5$) στις ομάδες που χορηγήθηκε N-(2-μερκαπτοπροπιονυλική)-γλυκίνη σε σύγκριση με την ομάδα συντηρητικής αγωγής. Αντίθετα στην ομάδα που χορηγήθηκε βρωμοκρυπτίνη η πτώση των τιμών προλακτίνης ήταν στατιστικά σημαντική σε όλους τους χρόνους σε σύγκριση με την ομάδα συντηρητικής αγωγής και τις ομάδες χορήγησης 2-MPG ($p < 0.001$). Δεν παρατηρήθηκε επίσης στατιστικά σημαντική διαφορά, μεταξύ της ομάδας που χορηγήθηκαν 200 mg 2-MPG και αυτής που χορηγήθηκαν 500mg 2-MPG ημερησίως ($p < 0.2$).

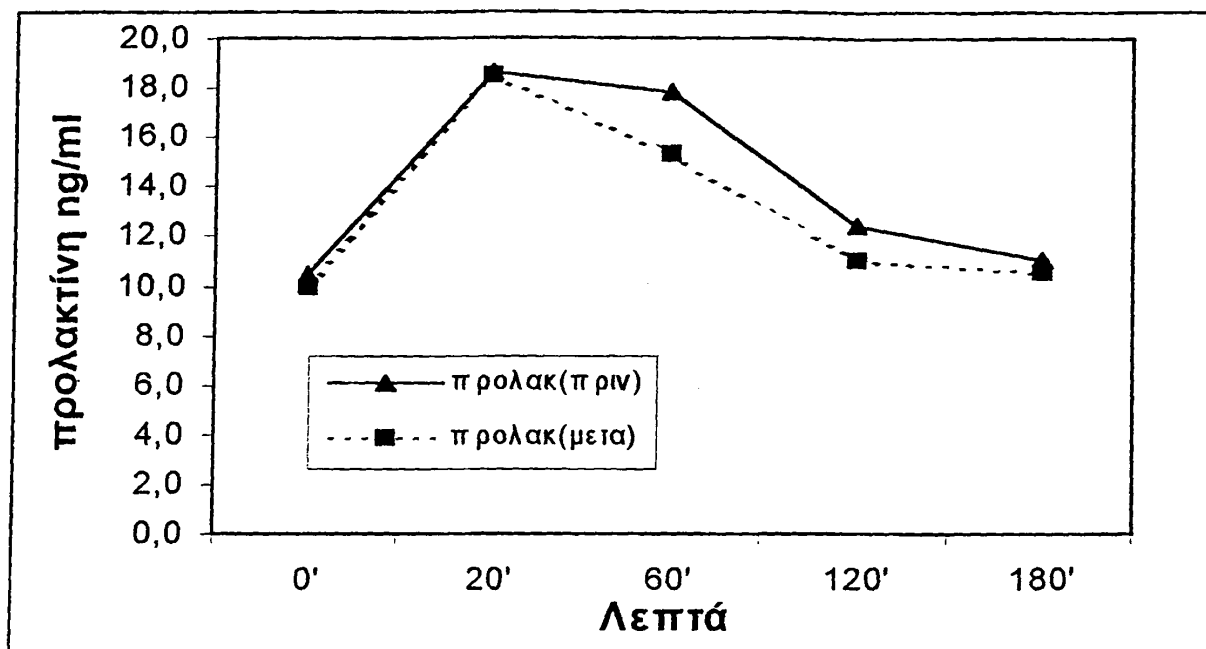
Αποτελέσματα της διέγερσης με εκλυτική της θυρεοειδοτρόπου (TRH- test)

Τα αποτελέσματα του TRH-test στις 7 υγιείς εθελόντριες προ και μετά την χορήγηση 250mg X2, 2-MPG, επί μία εβδομάδα φαίνεται αναλυτικά στον πίνακα.

Πίνακας 13: Τιμές της προλακτίνης σε ng/ml (TRH-test) σε φυσιολογικές εθελόντριες, πριν και μετά την από του στόματος χορήγηση 2-MPG, 250 mg X2, επί 7 ημέρες.

ΠΡΟ ΤΗΣ ΑΓΩΓΗΣ							ΜΕΤΑ ΤΗΝ ΑΓΩΓΗ					
		T0	T1	T2	T3	T4		T0	T1	T2	T3	T4
A/α	Ον/μ	0'	20'	60'	120'	180'		0'	20'	60'	120'	180'
1	B.K	5,2	10,2	8,4	6,9	5,7		5,6	9,7	8,5	6,9	6,0
2	I.Π	12,8	21,8	17,2	14,1	12,3		11,7	29,8	22,1	14,9	11,0
3	A.Δ	6,7	11,6	12,3	10,9	7,4		7,2	12,1	10,8	9,1	6,9
4	T.Π	17,4	28,8	32,6	18,3	19,2		16,8	25,1	19,5	17,0	17,3
5	K.M	10,6	20,7	18,5	13,0	12,0		11,9	19,8	21,0	12,8	12,9
6	A.K	7,8	15,4	13,3	10,2	7,1		7,0	14,2	11,4	6,2	8,1
7	Φ.Π	12,4	21,7	22,1	14,0	13,9		9,8	19,2	13,7	10,2	11,6
M.O.		10,4	18,6	17,8	12,5	11,0		10,0	18,5	15,3	11,0	10,5
SD		4,2	6,5	7,9	3,6	4,7		3,9	7,2	5,5	4,0	3,9

Από την στατιστική σύγκριση των τιμών της προλακτίνης κατά το TRH-test, πριν και μετά την εβδομαδιαία χορήγηση N-2-(μερκαπτοπροπιονυλικής)-γλυκίνης δεν προέκυψαν στατιστικά σημαντικές διαφορές των μεταβολών της ($p < 0.1$ σε όλους τους χρόνους). Το παραπάνω φαίνεται και στο διάγραμμα 2..



Διάγραμμα 2: Μεταβολές των τιμών της προλακτίνης κατά το TRH-test, στις φυσιολογικές εθελόντριες πριν και μετά την εβδομαδιαία αγωγή με 2-MPG

Από την ανάλυση των αποτελεσμάτων φαίνεται ότι η χορήγηση της N-2-(μερκαπτοπροπιονυλικής) γλυκίνης δεν μετέβαλε σημαντικά την απάντηση στην διέγερση με TRH όσον αφορά στην προλακτίνη. Το αποτέλεσμα αυτό είναι ενδεικτικό του ότι η δράση της 2-MPG δεν φαίνεται να είναι κεντρική (σε επίπεδο υποθάλαμο-υποφυσεϊκό) και προφανώς δεν μεταβάλλει την αντιγονικότητα της προλακτίνης στην περιφέρεια (πλάσμα-ορό).

Αποτελέσματα ημέρας διακοπής της γαλουχίας

Τα αποτελέσματα ημέρας διακοπής της γαλουχίας κατά άτομο και ομάδα

μελέτης φαίνονται στον πίνακα 14, και οι μέσες τιμές τους και η SD κατά ομάδα στον πίνακα 15.

Πίνακας 14: Ημέρα πλήρους διακοπής γαλουχίας,στις ομάδες της μελέτης

ΟΜΑΔΕΣ ΑΓΩΓΗΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Συντηρητική		Ερωμοκρυπίνη		2-MPG 500mg		2-MPG 200mg	
Ον/μο	Ημέρα	Ον/μο	Ημέρα	Ον/μο	Ημέρα	Ον/μο	Ημέρα
Κ.Ζ.	6	Α.Ε.	4	Κ.Ε.	5	Π.Α.	7
Τ.Ε.	7	Μ.Χ.	5	Φ.Γ.	4	Γ.Α.	5
Ν.Α.	5	Μ.Θ.	4	Ν.Μ.	5	Α.Γ.	6
Κ.Α.	5	Α.Μ.	3	Π.Κ.	4	Τ.Σ.	6
Β.Ε.	9	Π.Μ.	4	Λ.Α.	5	Δ.Μ.	6
Λ.Μ.	7	Μ.Ε.	3	Γ.Ι.	6	Μ.Σ.	7
Ρ.Τ.	18	Β.Μ.	3	Κ.Ε.	4	Μ.Ε.	5
Δ.Ε.	6	Δ.Α.	5	Μ.Χ.	5	Τ.Λ.	4
Γ.Ζ.	13	Δ.Π.	4	Κ.Ε.	4	Τ.Ο.	5
Θ.Μ.	16	Κ.Γ.	6	Β.Δ.	4	Σ.Φ.	6
Ρ.Κ.	21	Τ.Λ.	3	Π.Ε.	5	Ζ.Φ.	4
Λ.Ε.	11	Μ.Μ.	4	Κ.Ε.	4	Ν.Ε.	5
Σ.Ι.	16	Τ.Γ.	3	Ν.Α.	5	Σ.Α.	6
Φ.Μ.	22	Λ.Β.	5	Κ.Β.	4	Θ.Ε.	7
Ρ.Β.	19	Π.Ε.	4	Τ.Φ.	4	Π.Ι.	5
Κ.Ε.	16	Τ.Α.	3	Τ.Ε.	4	Π.Ε.	5
Μ.Ν.	18	Λ.Ε.	3	Τ.Μ.	4	Κ.Γ.	6
Ρ.Μ.	16	Θ.Μ.	4	Β.Κ.	5	Μ.Κ.	5
Β.Σ.	10	Μ.Μ.	3	Μ.Ε.	5	Μ.Γ.	4
Γ.Μ.	16	Χ.Ε.	3	Κ.Δ.	4	Δ.Μ.	6
Ζ.Δ.	9	Χ.Α.	6	Ζ.Μ.	6	Χ.Ο.	5
Κ.Μ.	13	Χ.Κ.	4	Μ.Β.	4	Λ.Κ.	4
Τ.Ι.	12	Ζ.Π.	5	Δ.Μ.	5	Δ.Σ.	6
Ρ.Π.	22	Σ.Π.	4	Ν.Λ.	4	Δ.Σ.	7
Τ.Δ.	16	Μ.Β.	3	Π.Γ.	5	Κ.Θ.	5

Πίνακας 15: Μέσος όρος και σταθερή απόκλιση της ημέρας διακοπής της γαλουχίας στις γυναίκες των διαφόρων ομάδων.

Ομάδες	Ημέρα (M.O. $\pm$ S.D)
Συντηρητική	13,2 $\pm$ 5,4
Βρωμοκρυπτίνη	1,2 $\pm$ 0,4
2-MPG 200mg	4,4 $\pm$ 1,7
2-MPG 500mg	4,3 $\pm$ 1,6

Από την στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων όσον αφορά την ημέρα διακοπής της γαλουχίας στις γυναίκες των διαφόρων ομάδων προέκυψαν τα εξής:

Στις ομάδες της 2-MPG (200 & 500 mg/24h) η μέση ημέρα διακοπής της γαλουχίας διέφερε στατιστικά σημαντικά από την ομάδα της συντηρητικής αγωγής($p < 0.001$)

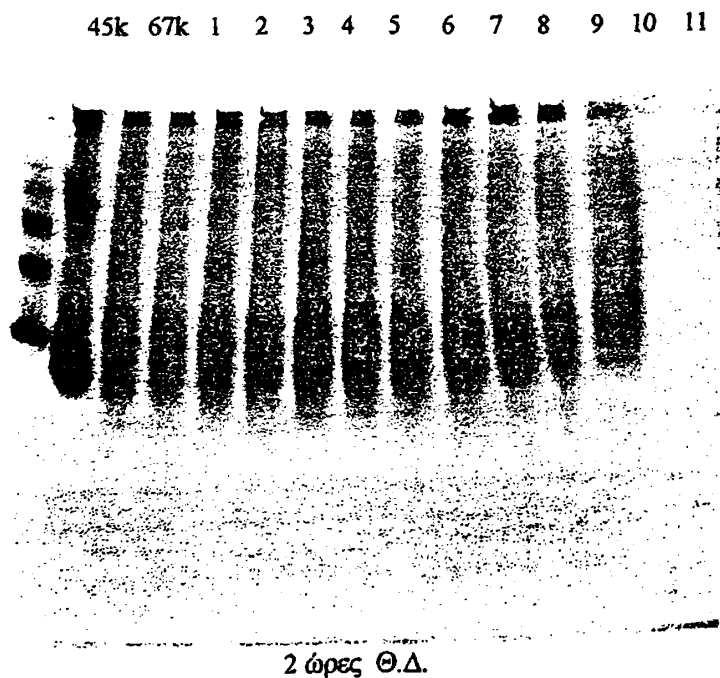
Η μέση ημέρα διακοπής της γαλουχίας στην ομάδα της βρωμοκρυπτίνης διέφερε επίσης στατιστικά σημαντικά($p < 0.0001$) από αυτήν της συντηρητικής αγωγής, αλλά και από αυτές της 2-MPG($p < 0.02$)

Αποτελέσματα του *in vitro* ελέγχου της αντίδρασης της προλακτίνης με την N-(2 -μερκαπτοπροπιονυλ)-γλυκίνη (2-MPG).

Συνθήκες

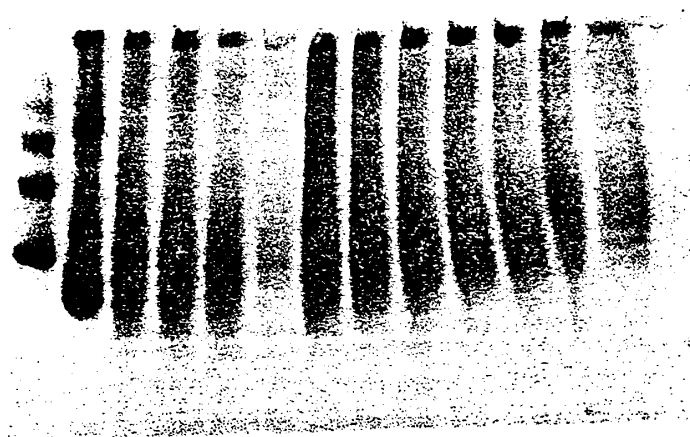
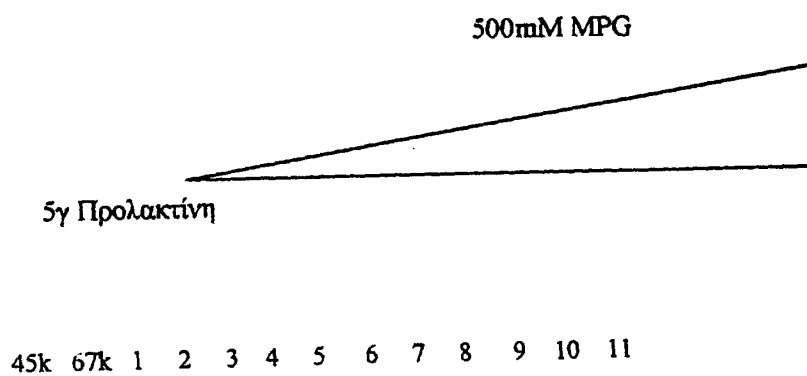
Οι διάφορες συγκεντρώσεις της 2-MPG εξετάσθηκαν:

1) Σε επώαση 2 ωρών σε θερμοκρασία δωματίου (Θ.Δ)



Προλακτίνη	MPG	0.1 XTE	Ολικός όγκος	6X Native sample buffer
30μl = 30μg	—	24μl	54	6μl
30μl = 30μg	0.1mM	23.5μl	>>	>>
30μl = 30μg	0.5mM	21.3μl	>>	>>
30μl = 30μg	1mM	18.6μl	>>	>>
30μl = 30μg	10mM	18.6μl	>>	>>
30μl = 30 μg	20mM	22.92μl	>>	>>
30μl = 30μg	50mM	21.3μl	>>	>>
30μl = 30μg	100mM	18.6μl	>>	>>
30μl = 30μg	200mM	13.2μl	>>	>>
30μl = 30μg	500mM	—	>>	>>
30μl = 30μg	—	+24μl	>>	>>

Οι ουσίες προλακτίνη και 2- MPG επωάσθηκαν 2 ώρες σε θερμοκρασία 37° C.

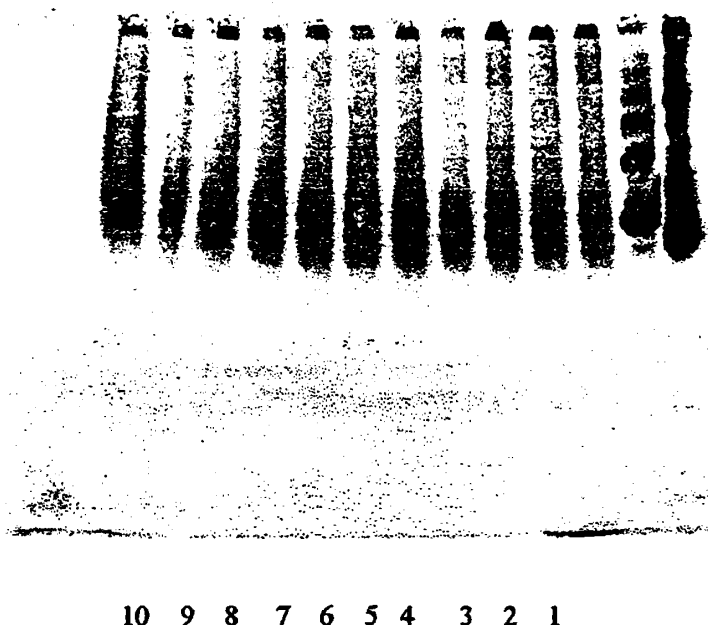


Επώσεις σε θερμοκρασία 37° C επί 2 ώρες

Προλακτίνη	MPG	0.1XTE	6M Γουανιδίνη
Ολικό			
1) 5λ = 5γ 30λ	—	25.0λ	—
2) 5λ = 5γ 30λ	0.3λ / 0.01M 0.1mM	24.7λ	—
3) 5λ = 5γ 30λ	1.5λ / 0.01M 0.5mM	23.5λ	—
4) 5λ = 5γ 30λ	3λ / 0.01M 1mM	22λ	—
5) 5λ = 5γ 30λ	3λ / 0.1M 10mM	22λ	—
6) 5λ = 5γ 30λ	6λ / 0.1M 20mM	19λ	—
7) 5λ = 5γ 30λ	15λ / 0.1M 50mM	10λ	—
8) 5λ = 5γ 30λ	3λ / 1M 100mM	22λ	—
9) 5λ = 5γ 30λ	6λ / 1M 200mM	19λ	—
10) 5λ = 5γ 30λ	15λ / 1M 500mM	10λ	—
11) 5λ = 5γ	— — —	25λ	—

Σημείωση: Η ολονύχτια επώαση δεν μετέβαλλε τα αποτελέσματα της δράσης της 2-MPG στην προλακτίνη

Οι παραπάνω συνθήκες σε νέο native gel.



ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Η γουανιδίνη προκαλεί μετουσίωση των πρωτεϊνών (προλακτίνη), διασπώντας τις γέφυρες θείου. Η 2-MPG επιδρά στην προλακτίνη σε υψηλές *in vitro* συγκεντρώσεις, αρχόμενες από την συγκέντρωση $\geq 10\text{mM}$ και είναι πλήρης σε συγκεντρώσεις 100mM, 200mM, 500mM με παρόμοιο με την γουανιδίνη τρόπο, ενδεικτικό ότι διασπά και αυτή τις S-S γέφυρες του μορίου της προλακτίνης.

Αποτελέσματα συσχετίσεων(κατά Pearson)

Τα αποτελέσματα των συσχετίσεων μεταξύ των διαφόρων παραμέτρων των ατόμων της μελέτης φαίνονται στον πίνακα 16.

Πίνακας 16: Αποτελέσματα συσχετίσεων των διαφόρων παραμέτρων της μελέτης μεταξύ τους και με τις τιμές της προλακτίνης σε όλες τις ομάδες.

Παράμετροι	Προλακτίνη πριν R	Προλακτίνη κατά R	Ημέρα διακοπής της γαλουχίας R
Ηλικία	0,145	-0,138	0,180
Αριθμός τοκετών	0,162	0,125	-0,135
Ημέρα διακοπής της γαλουχίας	0,142	0,430	—

Από τις συσχετίσεις κατά Pearson προέκυψε ότι οι τιμές της προλακτίνης πριν την έναρξη οποιασδήποτε αγωγής είναι ανεξάρτητες από την ηλικία της λεχώιδας και τον αριθμό των προηγηθεισών τοκετών. Ακόμη δεν βρέθηκε καμμία συσχέτιση της ημερας διακοπής της γαλουχίας ούτε με την ηλικία και τον αριθμό τοκετών ,ούτε και με τις τιμές της προλακτίνης πριν και κατά την αγωγή.

Υποκειμενικά ενοχλήματα(παρενέργειες) από την χορήγηση των αντιπρολακτιναιμικών

Από την καταγραφή των παρενεργειών από την χορήγηση της βρωμοκρυπτίνης 5 mg/24h και της N-(2-μερκαπτοπροπιονυλικής)-γλυκίνης (2-MPG) σε δόσεις 200 και 500mg/24h, επί 14ήμερο προέκυψαν τα παρακάτω:

Πίνακας 14 : Αριθμός και ποσοστό παρενεργειών από την χορήγηση αντιπρολακτιναιμικών, στις διάφορες ομάδες της μελέτης

Ομάδες	Ναυτία (N και %)	Έμετοι (N και %)	Κεφαλαλγία (N και %)	Ζάλη (N και %)
Βρωμοκρυπτίνη	15 [60%]	5 [20%]	10 [40%]	8 [32%]
2-MPG, 200mg	0	0	2 [8%]	1 [4%]
2-MPG, 500MG	0	0	2 [8%]	1 [4%]
Συντηρητική αγωγή	0	0	1 [4%]	1 [4%]

Από τα παραπάνω είναι εμφανές ότι στις γυναίκες που χορηγείται εμφανίζονται σε αυξημένο ποσοτό υποκειμενικά ενοχλήματα εντασσόμενα στις γνωστές παρενέργειες του φαρμάκου, σε αντίθεση με αυτές που χορηγήθηκε η 2-MPG ακόμη και στην δόση Των 500 mg ημερησίως και με την ομάδα συντηρητικής αγωγής.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Στην παρούσα μελέτη δοκιμάσθηκε η πιθανή αντιπρολακτιναιμική δράση σουλφιδρυλικών ενώσεων (θειολών), για πρώτη φορά στον άνθρωπο. Ως πρότυπο θειολικών ενώσεων χρησιμοποιήθηκε η N-2-μερκαπτοπροπιονυλική-γλυκίνη (2-MPG) για τους εξής λόγους:

Από διάφορες *in vitro* μελέτες η 2-MPG θεωρείται ως η ισχυρότερη σουλφιδρυλική ένωση κυρίως ως προς τη δυνατότητα συμμετοχής στην αντίδραση ανταλλαγής θειόλης-δισουλφιδίου (όρα γενικό μέρος σελ.) (Kallistratos et al 1984 και 1986.)

Έχει ήπιες παρενέργειες σε σύγκριση με άλλες θειολικές ενώσεις, από τις οποίες οι πιο συχνές είναι ήπιος γαστερντερικός φόρτος, και οσμή θειώδους στα κόπρανα και τα ούρα, ενώ πολύ πιο σπάνια έχουν αναφερθεί μερικές περιπτώσεις νεφρωσικού συνδρόμου (Reveilland R J et al 1978, Rizonni G et al 1979), στοματίτιδας και κνησμού (Kallistratos G et al 1982) και μια περίπτωση μυοπάθειας μετά μακροχρόνια χορήγηση υψηλών δόσεων (Hales et al 1982). Γενικώς θεωρείται ότι οι παρενέργειες της εμφανίζονται σε ημερήσιες δόσεις πάνω από 500mg ημερησίως μετά από χορήγηση τεσσάρων τουλάχιστον εβδομάδων (Kallistratos G et al 1986), ενώ στην παρούσα μελέτη χορηγήθηκαν σε δόσεις 200 ή 500mg ημερησίως επί 2 εβδομάδες.

Ακόμη η LD₅₀ της 2-MPG είναι 800 mg χορηγούμενη ενδοπεριτονιακά στα ποντίκια, σε σύγκριση με την D-πενικιλλαμίνη που είναι 365mg / ζώο στους αρουραίους από το στόμα, και την κυστεαμίνη που είναι 900mg υποδορίως στα ποντίκια (Kallistratos et al 1986).

Ως κατάσταση επιλέχθηκε η φυσιολογική υπερπρολακτιναιμία της γαλουχίας, κατά την οποία ιατρικοί και ενίοτε αισθητικοί λόγοι επιβάλλουν την διακοπή της συνήθως φαρμακευτικά

Παράλληλα η υπερπρολακτιναιμία αυτή είναι παροδική και εφ' όσον τα ερεθίσματα έκκρισης προλακτίνης όπως ο θηλασμός δεν ασκηθούν, διαρκεί συνήθως 4-6 εβδομάδες με στάθμες προλακτίνης ορού προοδευτικά μειούμενες στα προ της κύησης επίπεδα (Robyn et al 1986).

Από τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής διαπιστώθηκε ότι η χορήγηση από το στόμα N-2-μερκαπτοπροπιονυλικής γλυκίνης είναι αποτελεσματική για τη διακοπή της γαλουχίας

σε φυσιολογικές λεχωίδες, όχι όμως στον ίδιο βαθμό με την κλασική αγωγή με βρωμοκρυπτίνη. Η εκτίμηση αυτή έγινε κυρίως με κλινικά κριτήρια συγκρίνοντας την ημέρα διακοπής της γαλουχίας στις ομάδες της μελέτης και την υποχώρηση των κλινικών και ψηλαφητικών ευρημάτων (από το μαστό) της γαλακτοφορίας σύμφωνα με το Mantel-Hensel test. Έτσι με το κριτήριο αυτό διαπιστώθηκε ότι η ημέρα διακοπής της γαλουχίας στις γυναίκες που έπαιρναν 2-MPG 200 και 500mg / ημερησίως ήταν 4.4 ± 1.7 ημ. και 4.3 ± 1.6 ημερησίως, σε αυτές που έπαιρναν 5mg βρωμοκρυπτίνης 1.2 ± 0.4 ημ, ενώ στην ομάδα της συντηρητικής αγωγής ήταν 13.2 ± 5.4 ημέρες.

Από την στατιστική σύγκριση διαπιστώθηκε ότι οι ομάδες αγωγής (2-MPG και βρωμοκρυπτίνης) διέφεραν στατιστικά σημαντικά ($P < 0.001$ και $P < 0.001$ αντίστοιχα) από την συντηρητική αγωγή, ενώ η ομάδα της βρωμοκρυπτίνης διέφερε στατιστικά σημαντικά από τις ομάδες της 2-MPG ($P < 0.02$).

Επίσης η αξιολόγηση με το βαθμό επιτυχίας κάθε αγωγής έδειξε ότι η χορήγηση 2-MPG υπερτερεί σαφώς της συντηρητικής αγωγής εμφανίζοντας πλήρη επιτυχία σε ποσοστό 60-68% έναντι 32% της συντηρητικής αγωγής και αποτυχίας 12%-16% έναντι 40% της συντηρητικής αγωγής. Η χορήγηση βρωμοκρυπτίνης έδωσε καλύτερα αποτελέσματα από την 2-MPG, εμφανίζοντας πλήρη επιτυχία σε ποσοστό 80% και αποτυχία σε 4% από την παραπάνω αξιολόγηση προκύπτει ότι η N-2-(μερκαπτοπροπιονυλική γλυκίνη) προκαλεί σαφώς διακοπή της γαλουχίας κατά τη φυσιολογική υπερπρολακτιναιμία των λεχωίδων όχι εξίσου αποτελεσματικά με τη χορήγηση βρωμοκρυπτίνης. Από τα παραπάνω διαπιστώθηκε ότι για τη διακοπή της γαλουχίας στη <<φυσιολογική>> υπερπρολακτιναιμία της λοχείας, χορήγηση 500mg 2-MPG ημερησίως δεν υπερτερεί αυτής των 200mg ημερησίως δεδομένου ότι δεν προέκυψε στατιστικά σημαντική διαφορά, στα κριτήρια απόδοσης της αγωγής μεταξύ των δύο δόσεων.

Στο σημείο στο οποίο βρέθηκε ότι η 2-MPG υπερτερεί της βρωμοκρυπτίνης για 14ημέρη αγωγή ήταν αυτό των παρενεργειών των ουσιών. Έτσι η χορήγηση βρωμοκρυπτίνης εμφάνισε συχνές παρενέργειες του τύπου της ναυτίας (60%), εμετών (20%), κεφαλαλγίας (40%) και ζάλης (32%) στην ομάδα που χορηγήθηκε έναντι μόνο κεφαλαλγίας (8%) και ζάλης (4%) που εμφάνισαν γυναίκες των ομάδων 2-MPG (όρα και πίνακα 16 σελ.84).

Για να ερμηνευτούν τα κλινικά αποτελέσματα της 2-MPG οι γυναίκες των ομάδων ελέγχθησαν σε τακτά χρονικά διαστήματα για τα επίπεδα προλακτίνης αίματος με ανοσοενζυμική μέθοδο. Πειραματικά δεδομένα έχουν δείξει ότι η 2- αμινοαιθανόλη ή

κυστεαμίνη (CSH) μια θειολική ένωση, προκαλεί ταχεία και πλήρη έκπτωση της ανοσοδραστικής και βιολογικής δραστηριότητας της προλακτίνης και στο πλάσμα και στον πρόσθιο λοβό της υπόφυσης σε υπερπρολακτιναιμικά ποντίκια (Millard W, Romano T 1991). Ο μηχανισμός δράσης της θειόλης κυστεαμίνης παρά τις επίμονες πειραματικές προσπάθειες παρέμεινε σχετικά αδιευκρίνιστος. Από τα πειραματικά δεδομένα προέκυψαν ενδείξεις ότι η ανοσολογική και βιολογική δραστηριότητα της προλακτίνης πιθανώς μειώνεται μέσω της αντίδρασης ανταλλαγής δισουλφιδίου της θειόλης με την προλακτίνη σχηματίζοντας ολιγομερή της προλακτίνης, ή με το σχηματισμό μεικτού δισουλφιδίου προλακτίνης με κάποια πρωτεΐνη των κοκκίων που περιέχει κυστεΐνη, χωρίς να προσβάλλει δομικά και λακτοτρόπα κύτταρα της υπόφυσης των πειραματοζώων (Lewis et al 1975, Lorensen et al 1988, Simpkins et al 1983, Person et al 1984, Trenstein et al 1991). Παρ'όλα αυτά η επώαση καθαρής προλακτίνης με CSH in vitro δεν προκάλεσε απώλεια της ανοσοδραστικότητας της προλακτίνης (Millard et al 1982).

Επιπρόσθετες μελέτες έδειξαν ακόμη ότι κυστεαμίνη επιδρά με τις αποθηκευμένες μορφές της προλακτίνης στην υπόφυση μέσα στα λακτότροπα κύτταρα και αναστέλλει την μετατροπή της ολιγομερικής αποθηκευμένης προλακτίνης στην έκκριση σε μονομερική μορφή της (Millard WJ, Romano TM 1991).

Η πανθενίνη μία ένωση η οποία μεταβολιζόμενη (καταβολιζόμενη) εκλύει κυστεαμίνη διαπιστώθηκε επίσης ότι προκαλεί έκλυση της προλακτίνης του πλάσματος σε ευαισθητοποιημένα με οιστρογόνα ποντίκια (Jeitner and Oliver 1989).

Επιπρόσθετες μελέτες έδειξαν ότι θειολικές ενώσεις μπορεί να αποδομούν την προλακτίνη μεταβάλλοντας την στερεοδομή του μορίου της με αποτέλεσμα οι νέες δομές να αποτελούν υπόστρωμα της καλλικρεΐνης η οποία προκαλεί θειολο-εξαρτώμενη πρωτεόλυση της προλακτίνης (Hatala et al 1991). Επίσης διάφορες θειολικές ενώσεις μπορεί να προάγουν την έκλυση ιόντων ασβεστίου από τα εκκριτικά κοκκία της αδενουπόφυσης με αποτέλεσμα τη μείωση της έκκρισης των ορμονών του πρόσθιου λοβού της υπόφυσης μεταξύ των οποίων και η προλακτίνη (Lorensen et al 1991).

Έτσι εκτός από την κυστεαμίνη έχουν πειραματικά ελεγχθεί για την αντιπρολακτιναιμική τους δράση μια σειρά σουλφιδρυλικών (θειολικών ενώσεων όπως η δίθειοθρεϊτόλη, η μερκαπτοαιθανόλη, το λιποϊκό οξύ, η αναχθείσα γλουταθειόνη και η κυστεΐνη ενώ καμία μελέτη ούτε πειραματική και ακόμη περισσότερο κλινική δεν έχει γίνει για τη N-2-μερκαπτοπροπινυλική γλυκίνη.

Η Ν-2-μερκαπτοπροπιονυλική με μία απλή ενδοφλέβια και από του στόματος χορήγηση σε δόση 20mg/Kg βάρους σώματος, σε φυσιολογικά και κυστενουρικά σκυλιά διαπιστώθηκε ότι συνδέεται με πρωτεΐνες του πλάσματος των ιστών. Το 60% κατόπιν της δόσεως αποβάλλεται από τους νεφρούς εντός 4 ωρών από την Ε.Φ χορήγηση. Η κάθαρση της ουσίας υπολογίσθηκε σε $4.1 \pm 0.9 \text{ ml/min/Kg}$ Βάρους σώματος. Κατά τη διάρκεια 24ώρου το 54% της από του στόματος χορήγησης και το 54% της ενδοφλέβιας αποβάλλεται από το ουροποιητικό σε φυσιολογικά, ενώ σε κυστενουρικά σκυλιά οι αντίστοιχες τιμές βρέθηκαν 49% και 44% αντίστοιχα και η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της σε φυσιολογικά σκυλιά σε $88 \pm 20\%$ της αρχικής χορήγησης (Hoppe et al 1991). Σε υγιείς εθελοντές διαπιστώθηκε ότι με την από του στόματος χορήγηση 500mg μέγιστη συγκέντρωση της 2-MPG επιτυγχάνεται σε 3-6 ώρες με χρόνο ημερήσιας ζωής περίπου 53 ώρες.

Η ελεύθερη μη συνδεδεμένη με πρωτεΐνη 2-MPG υπολογίσθηκε ότι έχει χρόνο ημίσειας ζωής 1.8 ώρες. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της στους ανθρώπους υπολογίσθηκε στο 68%. Επίσης η έκκριση της από το ουροποιητικό γίνεται κατά 74% της αρχικής δόσης στις 6 ώρες και περίπου κατά 98% στις 12 ώρες (Carlson et al 1993).

Από τις έρευνες αυτές προέκυψε ότι προκειμένου να διατηρηθούν δραστικές στάθμες του φαρμάκου στην κυκλοφορία η χορήγηση της ημερήσιας ποσότητας πρέπει να γίνεται σε δύο διηρημένες δόσεις ημερησίως. (Hercelin et al 1992, Carlson et al 1993). Τέλος το μη δεσμευμένο τμήμα της 2-MPG σε σχέση με την ολική ποσότητα στο αίμα υπολογίσθηκε στο 70-80%. Ακόμη, από την χορήγηση 500mg 2-MPG από το στόμα, η μέγιστη συγκέντρωση του φαρμάκου στο αίμα βρέθηκε γύρω στα 23.5 μmol/l. Από τα παραπάνω προκύπτει ότι οι μέγιστες στάθμες της 2-MPG στις ομάδες της μελέτης μας θα πρέπει να κυμαίνονται από 12.0 έως 27 μmol/l για τις ομάδες των 200mg και 500mg αντίστοιχα.

Οι χορηγηθείσες συγκεντρώσεις της θειολικής ένωσης 2-MPG στις ομάδες της μελέτης είναι σαφώς μικρότερες αναλόγων συγκεντρώσεων που χορηγήθηκαν σε πειραματόζωα όπως π.χ της κυστεαμίνης που χορηγήθηκε σε δόση 300mg/Kg βάρους σώματος υποδορίως, (Millard et al 1985, Millard, Romano 1991) καθώς και άλλων θειολών όπως της γλουταθειόνης ή διθειοθρεϊτόλης που χορηγήθηκαν υποδορίως στην ίδια ημερήσια δόση (Scott et al 1987). Στις δύο ομάδες μας οι ημερήσιες από του στόματος δόσεις ήταν αντίστοιχα περίπου 3.3mg/Kg β.σ και 8,3 mg/kg β.σ 2-MPG για τη δόση των 200mg και 500mg/ ημέρα αντίστοιχα.

Εδώ πρέπει να τονισθεί ότι η N-2- μερκαπτοπροπιονυλική γλυκίνη μεταβολίζεται στο ήπαρ κυρίως σε 2-μέρκαπτοπροπιονυλικό οξύ το οποίο δεν διαθέτει -SH ομάδες και δεν είναι δραστικό για αντιδράσεις ανταλλαγής δισουλφιδίου (Hercelin et al 1992). Από τις μετρήσεις των επιπέδων προλακτίνης στον ορό των γυναικών της ομάδος διαπιστώθηκε ότι η πτώση των τιμών τη στις ομάδες που έλαβαν 2-MPG (200 και 500mg) δεν διέφερε σημαντικά κατά τους διαφόρους χρόνους από την ομάδα συντηρητικής αγωγής (ομάδα ελέγχου) σε αντίθεση με αυτές της βρωμοκρυπτίνης που βρέθηκε να διαφέρουν σημαντικά από όλες τις μελετηθείσες ομάδες.

Σύμφωνα με τα πειραματικά δεδομένα άλλων ερευνητών, οι θειολικές (σουλφυδρλικές) ενώσεις φαίνεται ότι στα πειραματόζωα με υπερπρολακτιναιμία μειώνουν τα επίπεδα της προλακτίνης περιφερικά και πιθανώς κεντρικά, είτε αντιδρώντας στα εκκριτικά κοκκία της υπόφυσης με την προλακτίνη διασπώντας με αντίδραση ανταλλαγής δισουλφιδίων τις δισουλφιδικές (S-S) γέφυρες, αντίδραση που μπορεί επίσης μπορεί να γίνει στην περιφέρεια (πλάσμα). Ακόμη υπάρχουν ενδείξεις ότι η δράση θειολικών ορμονών μετά την αντίδραση δισουλφιδίου μπορεί να γίνει περαιτέρω καταβολισμός των νέων μορφών (στερεοδομών) της προλακτίνης από το πατεολυτικό ένζυμο καλικρεΐνη, του οποίου τα τροποποιημένα μόρια της προλακτίνης αποτελούν πιθανώς υπόστρωμα του (Millard et al 1990, Lorenson et al 1990, Hatala et al 1991). Η αντίδραση αυτή των θειολικών ενώσεων φαίνεται ότι μεταβάλλει την ανοσολογική και βιολογική δραστηριότητα της προλακτίνης. Παρ' όλα αυτά οι Millard et al 1983, διαπίστωσαν ότι η επώαση καθαρής προλακτίνης με κυστεαμίνη *in vitro* δεν μειώνει την ανοσοδραστικότητα της ορμόνης.

Επειδή στην έρευνα μας για την μέτρηση της προλακτίνης του ορού χρησιμοποιήθηκε η τεχνική του μικροσωματιδιακού ενζυμικού ανοσοφθορισμού η οποία βασίζεται στην αντίδραση εξειδικευμένου αντιγόνου με κάποια αλληλουχία του πεπτιδικού μορίου της προλακτίνης υποθέσαμε ότι πιθανώς 2-MPG αντιδρώντας περιφερικά ή και κεντρικά με την προλακτίνη τροποποιεί, ανάγοντας μία ή περισσότερες S-S γέφυρες του μορίου της προλακτίνης (που διαθέτει 3 S-S γέφυρες), την στερεοδομή του μορίου κατά τέτοιο τρόπο ώστε το <<νέο>> μόριο να διατηρήσει μεν την ανοσοδραστικότητα του όπως άλλωστε συνέβη *in vitro* στα πειράματα των (Millard et al 1983) και να χάνει τη βιοδραστικότητά του.

Μια τέτοια τροποποίηση του μορίου της προλακτίνης από την 2-MPG θα οδηγούσε προφανώς σε δύο φαινόμενα:

Το πρώτο θα ήταν ότι με ανοσομετρικές μεθόδους (την ΜΕΙΑ και προφανώς τη RIA) τα επίπεδα της προλακτίνης να μην ενεφάνιζαν σημαντική μείωση δεδομένου ότι εφ'όσον το τροποποιημένο μόριο διατηρεί την ανοσοδραστικότητα του, αυτό θα προσδιοριζέτο ως μονάδες προλακτίνης (ng/ml). Το δεύτερο, εφ'όσον η τροποποίηση συνεπάγονταν απώλεια της βιολογικής δραστηριότητάς του προφανώς από την αλλαγή της στερεοδομής του και την αδυναμία να προσδεθεί στους εξιδεικευμένους υποδοχείς της προλακτίνης, θα είχαμε, όπως και συνέβη, σημαντικά κλινικά αποτελέσματα τα οποία θα συνεπάγονταν σύντομο χρόνο διακοπής τη γαλουχίας στις γυναίκες που χορηγήθηκε 2-MPG και σαφή υποχώρηση των άλλων σημείων γαλακτοφορίας του μαστού.

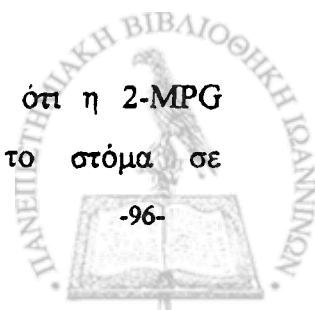
Επειδή τα παραπάνω επιβεβαιώθηκαν από τους κλινικούς μας δείκτες (κριτήρια), προκειμένου να ερμηνεύσουμε την *in vivo* δράση της 2-MPG και στον έλεγχο τροποποίησης ή διάσπασης του πεπτιδίου με ηλεκτροφορητικό έλεγχο.

Τα αποτελέσματα των πειραμάτων αυτών έδειξαν ότι η 2-MPG σε σχετικά υψηλές *in vitro* συγκεντρώσεις προκαλεί μετουσίωση της ανθρώπινης προλακτίνης ανάγοντας (σπάζοντας) πιθανώς τις S-S γέφυρές της. Διαθέτει δηλαδή και η 2MPG την ιδιότητα που εμφάνισαν πειραματικά άλλες θειόλες να τροποποιεί πιθανώς και *in vivo* το μόριο της προλακτίνης.

Από τα *in vitro* πείραματά μας δεν ήταν δυνατό να διαπιστωθεί εάν η 2-MPG ανάγει (διασπά) έναν δύο ή και τρεις γέφυρες S-S της προλακτίνης, αλλά προέκυψε σαφώς ότι το μόριο της τροποποιείται σημαντικά (μετουσιώνεται) διατηρώντας πιθανώς την αλληλουχία των αμινοξέων με την οποία προσδιορίζεται ανοσοδραστικά αλλά χάνοντας την βιολογική δραστηριότητα του. Παρά το γεγονός ότι οι συγκεντρώσεις της 2-MPG στα *in vitro* πειράματά μας ήταν αρκετά υψηλότερες από τις υπολογιζόμενες *in vivo*, εν τούτοις δεν αποκλείεται παρόμοιες μετουσιώσεις της προλακτίνης από την 2-MPG να λαμβάνουν χώρα και *in vivo*, δεδομένου ότι η 2-MPG σε χρόνια χορήγηση εμφανίζει σταδιακή συσσώρευση στο σώμα, δεσμευόμενη και από πρωτεΐνες των ιστών.

Ακόμη η 2-MPG είναι γνωστό ότι μπορεί να εισέλθει στα κύτταρα και να ανάγει τοπικά την οξειδωθείσα γλουταθειόνη (G-S-S-G) σε αναχθείσα (GSH) η οποία έχει διαπιστωθεί πειραματικά ότι ασκεί στην προλακτίνη ανάλογες δράσεις με τις συγγενείς της θειόλες (Lorenson et al 1991, Karkabounas S et al 1991 και 1996).

Από τα παραπάνω δεδομένα της έρευνας προέκυψε σαφώς ότι η 2-MPG χορηγούμενη σε μικρές έως μέσες ημερήσιες δόσεις από το στόμα σε



υπερπρολακτιναιμικές λεχωίδες, ασκεί ικανή αντιπρολακτιναιμική δράση. Η δράση αυτή πιθανώς οφείλεται στην *in vivo* τροποποίηση του μορίου της προλακτίνης κατά τέτοιο τρόπο, ώστε να διατηρεί την ανοσοδραστικότητά του αλλά να χάνει τη βιολογική του δραστηριότητα και άρα να μην πραγματοποιεί την κυτταρική και συστηματική του δράση.

Από τα πειραματικά δεδομένα όμως υπάρχουν ενδείξεις ότι οι θειολικές σουλφδρυλικές ενώσεις που δοκιμάστηκαν όπως κυρίως η κυστεαμίνη (Millard et al 1985, Millard and Romano 1991, Scott et al 1987), προκαλούν τροποποίηση και πιθανώς πρωτεόλυση της προλακτίνης και στα εκκριτικά κοκκία των λακτοτρόπων κοκκίων της υπόφυσης. Παράλληλα διαπιστώθηκε σε υγιείς άνδρες ότι η χορήγηση 15mg/Kg βάρους σώματος ανά 6ωρο επί 8ήμερο κυστεαμίνης μεταβάλλει σημαντικά την ανταπόκριση της υπόφυσης στην έκκριση της προλακτίνης και επομένως η κυστεαμίνη μειώνει τη διεγερόμενη από την TRH έκκριση της προλακτίνης και ασκεί και κεντρική δράση. Προτείνουν δε την εναλλακτική χρησιμοποίηση της κυστεαμίνης ως φάρμακο για την υπερπρολακτιναιμία (Copeland et al 1986). Για να διαπιστωθεί αν η 2-MPG ασκεί ανάλογη δράση έγινε έλεγχος της ανταπόκρισης στην TRH σε 7 υγιείς εθελοντές πριν και μετά την χορήγηση από το στόμα 500mg ($\approx 8,3$ mg/Kg β.σ/24ωρο επί 7ήμερο).

Από τη σύγκριση των επιπέδων προλακτίνης μετά διέγερση με TRH πριν και μετά την χορήγηση 2MPG και την αξιολόγησή τους σύμφωνα με τα ερευνητικά δεδομένα (Bussen et al 1996, Rea et al 1997, Le Moli et al 1999) προέκυψε ότι βάσει των μετρήσεων μας η ανταπόκριση της προλακτίνης στην διέγερση με TRH δεν μεταβάλλεται με την από του στόματος χορήγηση της 2-MPG, στην δοσολογία και διάρκεια που περιγράφηκε. Με βάση τα όσα προαναφέρθηκαν τα αποτελέσματα αυτά δείχνουν ότι η 2-MPG στη χορηγηθείσα δοσολογία δεν μειώνει την έκκριση της προλακτίνης από τον προσθιο λοβό της υπόφυσης. Δεν μπορούμε όμως να αποκλείσουμε την πιθανότητα να τροποποιεί το μόριο της και στα εκκριτικά κοκκία κατά τέτοιο τρόπο ώστε εκκρινόμενο να διατηρεί την ανοσοδραστικότητα του αλλά όχι τη βιολογική του δραστηριότητα σύμφωνα με όσα εκτέθηκαν προηγουμένως. Ακόμη σε σύγκριση με τα βιβλιογραφικά δεδομένα η κεντρική δράση της κυστεαμίνης επιτεύχθηκε σε ημερήσια δοσολογία 60 mg/Kg β.σ, ενώ στην ομάδα της μελέτης μας η 2-MPG χορηγήθηκε σε δόσεις 8,3 mg/Kg β.σ, δεδομένου ότι υψηλότερες δόσεις θεωρήθηκαν «απαγορευτικές» διότι ενέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης παρενεργειών, παρά το ότι εφόσον επιβάλλεται η ημερήσια χορήγησή της μπορεί να αυξηθεί μέχρι 20mg/kg β.σ(περίπου 1200 mg) χωρίς σοβαρούς

κινδύνους(Kallistratos et al 1984,1986, Giannakopoulos et al 1994). Έτσι δεν μπορούμε με βάση τα ευρήματά μας να αποκλείσουμε την πιθανότητα η χορήγηση πολύ υψηλότερων δόσεων 2-MPG να έχει και δράση στην υπόφυση ανάλογη τουλάχιστον της κυστεαμίνης.

Η συσχέτιση των επιπέδων της προλακτίνης με την ημέρα διακοπής της γαλουχίας δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική, όχι μόνο στις ομάδες της 2-MPG της οποίας οι μετρήσεις θεωρήθηκαν πλασματικές αλλά μη βιολογικά δραστικές, αλλά και στην ομάδα της συντηρητικής αγωγής και της βρωμοκρυπτίνης. Το αποτέλεσμα αυτό ενισχύει την άποψη ότι η γαλουχία είναι ένα σύνθετο φυσιολογικό φαινόμενο στο οποίο η προλακτίνη διαδραματίζει σημαντικό ρόλο, αλλά συμμετέχουν και άλλοι ορμονικοί και αυξητικοί παράγοντες.

Από το ερευνητικό αυτό πρόγραμμα προέκυψε ότι στον άνθρωπο η N-2-(μερκαπτοπροπιονυλική γλυκίνη έχει αντιπρολακτιναιμική δράση ανάλογη με άλλες θειολικές ενώσεις που έχουν χρησιμοποιηθεί στα πειραματόζωα. Ακόμη η 2-MPG υπερτερεί της κλασσικά χρησιμοποιούμενης βρωμοκρυπτίνης τόσο στο θέμα των παρενεργειών όσο και στο ότι για την 2-MPG δεν αναφέρεται ανάπτυξη αντίστασης.

Σήμερα θεωρείται ότι η προλακτίνη σε φυσιολογικά επίπεδα μπορεί να προάγει την αύξηση του καρκίνου του μαστού και τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων του μέσω διαφόρων κυτταρικών μιτογόνων και διεγερτικών επιδράσεων(Schyve et al 1978, Mertani et al 1999,Vonderhaar 1998 & 1999,Maus et al 1999).Δεδομένου ότι η διεγερτικές αυτές επιδράσεις της προλακτίνης μεσολαβούνται από τους υποδοχείς της οι οποίοι εκφράζονται φυσιολογικά στο καρκινικό κύτταρο και τα κύτταρα του καρκίνου του μαστού συνθέτουν και εκκρίνουν προλακτίνη(παρακρινική δράση) γενάται το ερώτημα κατά πόσον ανταγωνιστές της προλακτίνης(αποκλειστές των υποδοχέων της) θα μπορούσαν να δράσουν ευνοϊκά περιορίζοντας την ταχύτητα αύξησης και την μεταστατικότητα του καρκίνου του μαστού.

Πειραματικά δεδομένα έχουν δείξει ότι η καταστολή των υποδοχέων της προλακτίνης από ενδοκαναβινοειδή αναστέλλει τον πολλαπλασιασμό των κακοήθων κυττάρων του μαστού και του προστάτη(Melk et al 2000).

Πειραματικά δεδομένα έχουν επίσης δείξει ότι η θειολική ένωση κυστεαμίνη με δράσεις στην προλακτίνη παρόμοιες με αυτές της 2-MPG, αναστέλλει την έναρξη του καρκίνου του μαστού που προκαλείται από ακτινοβολήση σε εγκύους αρουραίους(Inano et al

2000)..

Το παραπάνω σε συνδυασμό με το μηχανισμό δράσης της προλακτίνης στον καρκίνο του μαστού είναι προτρεπτικό της χρησιμοποίησης θειολικών ενώσεων όπως η 2-μερκαπτοπροπιονυλική-γλυκίνη, για την πρόληψη και θεραπεία της νόσου αυτής.

Δεδομένου ότι η προλακτίνη εκτός της διεγερτικής δράσης στα κακοήθη κύτταρα, έχει και αντιαγγειογενετικό ρόλο μέσω του 16K θραύσματός της το οποίο προέρχεται από την διάσπασή της (Goffin et al 1999), η χρησιμοποίηση της 2-MPG, θα μπορούσε να υπερτερεί άλλων ενώσεων που είτε αναστέλλουν τη μεταβίβαση σήματος, ή ανταγωνίζονται την πρόσδεσή της στον υποδοχέα είτε τέλος μειώνουν ή αναστέλλουν την έκκρισή της από την υπόφυση όπως η βρωμοκρυπτίνη και άλλοι αναστολείς της ντοπαμίνης. Για το παραπάνω συνηγορεί το γεγονός ότι όπως δείχθηκε η 2-MPG, τροποποιεί το μόριο της προλακτίνης έτσι ώστε να μην προσδένεται πιθανώς στους υποδοχείς της, και προάγει την πρωτεόλυσή του, έτσι το καθιστά αδρανές και στην περίπτωση του καρκίνου του μαστού, μη εμποδίζοντας προφανώς το 16K θραύσμα του να δράσει ταυτόχρονα αντιαγγειογενετικά. Παράλληλα σε αντίθεση με την βρωμοκρυπτίνη θα μπορούσε πιθανώς να εξουδετερώσει και την προλακτίνη ου παρκρινικά παράγουν τα κακοήθη κύτταρα του καρκίνου του μαστού. Τα παραπάνω απαιτούν προφανώς εκτεταμένες πειραματικές και κλινικές μελέτες.

Τέλος η 2-MPG θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί εναλλακτικά για την αγωγή των υπερπρολακτιναιμιών και κυρίως για την παροδική <<φυσιολογική>> υπερπρολακτιναιμία της γαλουχίας και πιθανώς να υπερτερεί της χρησιμοποίησης ανταγωνιστών των υποδοχέων της προλακτίνης ή κεντρικών αναστολέων της έκκρισής της όπως η βρωμοκρυπτίνη για την πιθανή προληπτική και θεραπευτική αντιμετώπιση του καρκίνου του μαστού.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Από την παρούσα μελέτη προέκυψαν τα εξής συμπεράσματα:

- 1 Διαπιστώθηκε για πρώτη φορά ότι οι θειολικές ενώσεις με πρότυπο την N-2-μερκαπτοπροπιονυλική γλυκίνη ασκούν αντιπρολακτιναιμική δράση και στον άνθρωπο.
- 2 Προέκυψαν ενδείξεις ότι η N-2-μερκαπτοπροπιονυλική γλυκίνη ασκεί την αντιπρολακτιναιμική δράση, τροποποιώντας πιθανώς το μόριο της προλακτίνης ανάγοντας με σουλφιδρύλια (-SH) έναν ή περισσότερους δισουλφιδικούς δεσμούς(S-S) του μορίου της προλακτίνης.
- 3 Διαπιστώθηκε ακόμη ότι η τροποποίηση του μορίου της προλακτίνης δεν μεταβάλλει πιθανώς την ανοσοδραστικότητά του, αλλά την βιοδραστικότητα της ορμόνης, εξουδετερώνοντας έτσι τις δράσεις της σε κυτταρικό και συστημικό επίπεδο.
- 4 Δεν προέκυψαν δεδομένα ότι η 2-MPG χορηγούμενη σε ημερήσια δόση 8,3 mg /Kg β.σ, τροποποιεί την έκκριση της προλακτίνης από τα εκκριτικά κοκκία της πρόσθιας υπόφυσης.
- 5 Διαπιστώθηκε ότι για την αντιμετώπιση της <<φυσιολογικής>> παροδικής υπερπρολακτιναιμίας της γαλουχίας είναι η χορήγηση 200mg 2-MPG/24h δεν υστερεί αυτής της 500mg/24h, με αποτέλεσμα να περιορίζεται η πιθανότητα εμφάνισης παρενεργειών από την χορήγηση σχετικά υψηλών δόσεων του φαρμάκου (Συνιστώμενες ημερήσιες δόσεις 2-MPG από 200-1200 mg/24h).
- 6 Βρέθηκε ότι η 2-MPG υπερτερεί της κλασσικής χορηγούμενης βρωμοκρυπτίνης στην εμφάνιση παρενεργειών, ενώ διαθέτει θεραπευτικά περίπου παρόμοια αποτε-

λεσματικότητα με την βρωμοκρυπτίνη αν και διαφορετικό μηχανισμό δράσης.

- 7 Προέκυψαν ενδείξεις ότι 2-MPG μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως αντιπρολακτιναιμικό φάρμακο σε περιπτώσεις εμφάνισης παρενεργειών ή αντοχής στην κλασσική αγωγή και πιθανώς ως φάρμακο εκλογής για την αγωγή της << φυσιολογικής >> παροδικής υπερπρολακτιναιμίας της γαλουχίας.
- 8 Τέλος, η 2-MPG, θα πλεονεκτούσε πιθανώς, λόγω του διαφορετικού μηχανισμού αντιπρολακτιναιμικής δράσης, της βρωμοκρυπτίνης και άλλων αναστολέων της ντοπαμίνης, στην αντιμετώπιση των διεγερτικών δράσεων της προλακτίνης στον καρκίνο του μαστού.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Στην παρούσα μελέτη διαπιστώθηκε η πιθανή αντιπρολακτιναιμική δράση θειολικών (σουλφιδρυλικών) παραγώγων με πρότυπο την N-2-μερκαπτοπροπιονυλική γλυκίνη (2-MPG), στον άνθρωπο. Στη μελέτη έλαβαν μέρος 100 φυσιολογικές λεχωίδες, οι οποίες χωρίστηκαν με κλινικά κριτήρια σε τεσσέρις ομάδες των 25 ατόμων. Την ομάδα της συντηρητικής αγωγής τις ομάδες αγωγής με 200 mg και 500mg/24ωρο 2-MPG και την ομάδα αγωγής με βρωμοκρυπτίνη 5mg/24ωρο.

Στις ομάδες της αγωγής χορηγήθηκαν από το στόμα ημερήσιες δόσεις των ουσιών την πρώτη ημέρα μετά τον τοκετό και επι 14ημερο, ενώ προηγήθηκε αιμοληψία για την μέτρηση των επιπέδων της προλακτίνης σε όλες τις ομάδες, η οποία επαναλήφθηκε την 1^η, 2^η, 3^η, 4^η και 14^η ημέρα της νοσηλείας.

Στις διάφορες ομάδες καταγραφήθηκε με κλινικά κριτήρια η ημέρα διακοπής της γαλουχίας και ο βαθμός επιτυχίας της κάθε αγωγής. Ταυτόχρονα εγένετο βιοχημικός – αιματολογικός και κλινικός έλεγχος για την καταγραφή τοξικών επιδράσεων και παρενεργειών των ουσιών που χρησιμοποιήθηκαν. Για τον έλεγχο του μηχανισμού δράσης της 2-MPG έγινε σε 7 υγιείς εθελόντριες η δοκιμασία διέγερσης της έκκρισης προλακτίνης με TRH πριν και μετά από του στόματος ημερήσια χορήγηση 500 mg 2-MPG και εν συνεχεία έγινε in vitro ηλεκτροφορητικός έλεγχος μετά ελιώση καθαρής προλακτίνης με διάφορες συγκεντρώσεις 2-MPG, για την πιθανή μετουσίωση του πεπτιδίου.

Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι:

1 Η χορήγηση 2-MPG (200 και 500 mg) προκαλεί διακοπή της γαλουχίας, εκτιμώμενη κλινικά από την ημέρα διακοπής και το βαθμό αποτελεσματικότητας της θεραπείας η οποία διέφερε στατιστικά λίαν σημαντικά από την ομάδα συντηρητικής αγωγής. Παράλληλα με τα κριτήρια αυτά η βρωμοκρυπτίνη βρέθηκε να υπερτερεί σχετικά της αγωγής με 2-MPG ($p < 0,02$).

2 Ο ρυθμός πτώσης των τιμών της προλακτίνης στις διάφορες ομάδες διαπιστώθηκε ότι δεν εμφάνισε σημαντική διαφορά ($p < 0,08$) μεταξύ της ομάδας συντηρητικής αγωγής (ελέγχου) και τις ομάδες αγωγής με 2-MPG. Αντιθέτως στατιστικά σημαντική διαφορά διαπιστώθηκε στην ομάδα βρωμοκρυπτίνης ($p \leq 0,001$).

Από την *in vitro* ηλεκτροφορητική μελέτη προέκυψε ότι η 2-MPG σε συγκεντρώσεις από 10mM έως 500mM προκαλεί μετουσίωση της προλακτίνης παρόμοια με αυτή της γουανιδίνης η οποία ανάγει και αποκόπτει τις δισουλφιδικούς δεσμούς της προλακτίνης.

Η ανταπόκριση στο TRH-test διέγερσης της έκκρισης της προλακτίνης πριν και μετά την χορήγηση 500 mg 2-MPG επί 7ήμερο, έδειξε ότι δεν εμφανίσθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στις τιμές της προλακτίνης, στις υγιείς εθελόντριες.

Από τα αποτελέσματα προέκυψαν σημαντικές ενδείξεις ότι οι θειολικές ενώσεις στον άνθρωπο έχουν σημαντική αντιπρολακτιναιμική δράση η οποία στην περίπτωση της 2-MPG εκδηλώνεται πιθανώς μέσω της τροποποίησης του μορίου της προλακτίνης (στερεοχημική δομή) έτσι ώστε να διατηρεί την ονοσοδραστικότητα αλλά να χάνει την βιοδραστικότητα του όπως προέκυψε από την σύγκριση των κλινικών ευρημάτων (ημέρα διακοπής γαλουχίας και βαθμός επιτυχίας της αγωγής) με τα αποτελέσματα του ανοσομετρικού

προσδιορισμού της προλακτίνης στον ορό καθώς και τα αποτελέσματα της *in vitro* ηλεκτροφορητικής μελέτης. Παράλληλα διαπιστώθηκε ότι η δράση της 2-MPG στις χορηγηθείσες δόσεις δεν μειώνει την έκκριση της προλακτίνης από τα λακτιότροπα κύτταρα της υπόφυσης όπως φαίνεται από τα αποτελέσματα του TRH – test.

Διαπιστώθηκε ακόμη ότι η αγωγή με 200 mg 2-MPG/24ωρο δεν υστερεί αυτής των 500 mg/24 ωρο και ότι η 2-MPG υπερτερεί σαφώς της βρωμοκρυπτίνης στον βαθμό εμφάνισης παρενεργειών.

Τέλος από την μελέτη προέκυψε ότι η 2-MPG θα μπορούσε εναλλακτικά να χρησιμοποιηθεί στην αγωγή της υπερπρολακτιναιμίας και πιθανώς ως φάρμακο εκλογής σε περιπτώσεις διακοπής της γαλουχίας στον άνθρωπο. Η χρησιμότητά της για την πρόληψη και θεραπεία του καρκίνου του μαστού επίσης συζητείται.

ABSTRACT

The effects of Thiols(Sulfhydryl Compounds), represented by the N-2-merca-ptopropionyl glycine, on physiologic hyperprolactinemia of lactation.

Christodoulos Akrivis, M.D

Obstetrics and Gynecology

**Laboratory of Physiology, Faculty of Medicine, University of Ioannina,
45 110, Ioannina, GR.**

The antiprolactinemic effect in humans of orally administrated thiols (sulfydryl compounds) with representative the N-2-mecraptopropionyl glycine, in comparison to conservative treatment and treatment with bromocryptine, was investigated in 100 healthy lactating women (hyperprolactinemic),divided by clinical criteria into four groups of 25 subjects each.

Treatment with 200 mg and 500 mg 2-MPG, 5mg bromocryptine and conservative methods, started the first day after labour and lasted for 14 days. Women were re-examined after 28 days in order to establish the complete cessation of lactation.

Blood withdrawn from the subjects of the study before the initiation of the treatment and on 1st, 2nd, 3rd, 4th and 14th day were used for determination of serum prolactin levels by microparticle enzyme immunoassay (MEIA)

Seven healthy women were subjected to TRH- test and serum levels of prolactin were estimated on 0, 20, 60, 120, 180 min after TRH-injection,before and after seven days of oral administration of 500 mg/daily 2-MPG. Pure prolactin was also incubated with

different concentrations of 2-MPG, in vitro, and electrophoresis was performed in order to determine the denaturation of prolactin by 2-MPG.

Results revealed that:

Administration of 2-MPG (200 mg and 500 mg) resulted in complete cessation of lactation on $4,3 \pm 1,6$ day after treatment. This was statistically different compared to the group of conservative treatment ($13,2 \pm 5,4$ d). Administration of bromocryptine in constant resulted in a more rapid cessation of lactation (mean $1,2 \pm 0,4$ day) statistically different than the 2-MPG treatment groups, whereas prolactin values found no different in the 2-MPG groups, in comparison to the conservative treatment, in contrast to bromocryptine group.

Table 1: Percentage(Mean $\pm$ SD) of serum prolactin fall in the groups of the study

GROUPS		D	A	Y	S	
	Before(O)	1 st day	2 nd day	3 rd day	4 th day	14 th day
Conserv. Treat	100 $\pm$ 0.0	88,8 $\pm$ 14,6	86,6 $\pm$ 22,6	87,6 $\pm$ 31,1	76,1 $\pm$ 30,6	43,8 $\pm$ 25,6
Bromocryptine	100 $\pm$ 0.0	30,2 $\pm$ 10,5	21,9 $\pm$ 7,8	13,4 $\pm$ 5,2	19,8 $\pm$ 8,3	18,4 $\pm$ 7,4
2-MPG,500mg	100 $\pm$ 0.0	101,1 $\pm$ 21,9	77,1 $\pm$ 31,2	73,9 $\pm$ 31,7	68,2 $\pm$ 9,0	21,6 $\pm$ 5,0
2-MPG,200mg	100 $\pm$ 0.0	81,3 $\pm$ 34,9	85,4 $\pm$ 43,2	75,2 $\pm$ 45,1	71,1 $\pm$ 63,6	30,6 $\pm$ 26,9

Bromocryptine and 2-MPG were much more efficient in comparison to conservative treatment, in the cessation of lactation, evaluated by clinical criteria.

TRH-test revealed no differences on prolactin levels in healthy women before and after oral administration of 500mg /day for 7 days of 2-MPG.

Electrophoresis showed that incubation of prolactin with 2-MPG, induce (at 2-MPG conc. of 10mM to 500mM) denaturation of the prolactin molecule, indicating a modification of its stereochemical structure induced by cleavage of disulfide bonds of prolactin peptide chains.

Our results indicate that:

Thiols may be effective in treating human hyperprolactinemia.

N-2-mercaptopropionyl-glycine has been clinically evaluated almost as effective as bromocryptine in lactating women, whereas no differences in 2-MPG efficacy were recorded between 200mg/day and 500mg/day of oral administration of the drug.

2-MPG possibly exerts its antiprolactinemic effects by cleaving with its -SH groups the

S-S bonds(bridges) of prolactin molecule (as revealed by the in vivo electrophoresis) in such a way that the modified (denaturated) prolactin to conserve its immunoreactivity (as revealed by prolactin determination with MEIA) but loosing its bioreactivity (as revealed by the cessation of lactation a). Such a modification probably results to a loss of the hormone actions on target cells and organs.

Finally according to our results 2-MPG could be used as an alternative in the treatment of hyperprolactinemias and possibly as a drug of choice in cessation of lactation in humans.

Possible administration of 2-MPG, for protection and treatment of human breast cancer should not also be excluded.

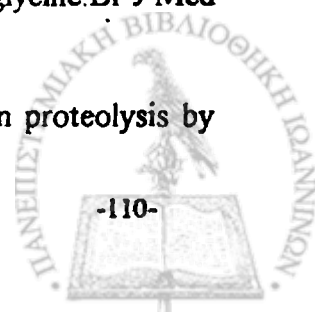
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Αποστολάκης Μ: Φυσιολογία του Ανθρώπου. Εκδοση Αποστολάκη Μ. Θεσσαλονίκη Τόμος Γ, 1997
- Allian J and Decerney W: In "Current Obstetrics and Gynecology, by Diagnosis and Treatment" eds ibid, 8th edition, Appleton and Lange Edition, USA, 1994, pp258-260
- Ampudia X, Puig-Domingo M, Schwarzstein D et al. Outcome and long term effects of pregnancy in women with hyperprolactinemia. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1992; 46: 101-7.
- Asukai K, Uemura T, Minagushi H. Occult hyperprolactinemia in infertile women. Fertil Steril 1993; 60: 423-7.
- Bartinos ML, Panitsa-Fafila CH, Tsiganou E, Liapi CH. Incidence and characteristics of microprolactinomas (3-5mm) in 4199 women assayed for prolactin. Horm Metab Res 1992; 24: 384-91.
- Batrinos ML, Panitsa-Fafila C, Tsiganou E, Pitoulis G, Liapi C. Contribution to the problem of hyperprolactinemia, experience with 4199 prolactin assays and 117 prolactinomas. Int J Fertil Menopausal Stud 1994; 39: 120-127.
- Besser GM, Lamberts SWJ. CV 205-502. 1st International Round Table Conference. The Netherlands; Medicom Europe, 1990.
- Bevan JS, Webster J, Burke CW, Scanlon MF. Dopamine agonists and pituitary tumor shrinkage. Endocr Rev 1992; 13: 220-40.
- Blackwell RE. Hyperprolactinaemia: Evaluation and management. Reprod endocrinol 1992; 21: 105-24.
- Bridges RS. The role of lactogenic hormones in maternal behavior in female rats. Acta Pediatr Suppl 1994, 397:33-39.

- Brye T, Caruso E, Morange I et al. Immunoradiometric analysis of circulating human glycosylated and nonglycosylated prolactin forms; spontaneous and stimulated secretions. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75: 1338-44.
- Bussen S, Brosemann N, Steck T: Prolactin response to metoclopramide and thyrotropin-releasing hormone in normoprolactinemic and hyperprolactinemic Women: a comparison of diagnostic validity. *Gynaecol Endocrinol* 1996, 10:83-90.
- Carlsson MS, Denneberg T, Emanuelson B-M, Kagedal B and Lindgren S: Pharmacokinetics of oral tiopronin. *Eur J Clin Pharmacol* 1993, 45:79-84.
- Chan CLK, Devendra S, Yang M, Ng SC, Ratnam SS. Report on pregnancies in three patients with resistant hyperprolactinemia treated with long-acting repeatable bromocriptine injections. *Am J Clin Research* 1994; 3: 9-14.
- Ciccarelli E, Miola C, Avataneo T, Gamanni F, Besser GM, Grossman A. Long-term treatment with a new repeatable injectable form of bromocriptine, Parlodel LAR, in patients with tumor hyperprolactinemia. *Fertil Steril* 1989; 52: 930-5.
- Cicinelli E, Petruzzi D, Ragno G, Schönauer LM, Ruccia C, Mateo G. Nasal spray bromocriptine: Effects on serum prolactin in puerperal women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1996; 75: 730-3.
- Copeland PM, Martin JB, Ridgway EC: Cysteamine decreases prolactin responsiveness to thyrotropin-releasing hormone in normal men. *Am J Med Sci* 1986; 29:16-19.
- Corenblum B, Donovan L. The safety of physiological estrogen plus progestin replacement therapy and with oral contraceptive therapy in women with pathological hyperprolactinemia. *Fertil Steril* 1993; 59: 671-3.
- Crosignani PG, Maini MC, Negri E, Ragni G. Human prolactin release induced by follicle stimulating hormone, luteinizing hormone and human chorionic gonadotropin. *Hum Reprod* 1991; 6: 1070-3.
- Cunnah D, Besser M. Management of prolactinomas. *Clin Endocrinol* 1991; 34; 231-5.
- Dermer A: Breastfeeding and women's health. *J Womens Health* 1998, 7:427-433
- Donovan LE, Corenblum B. The natural history of the pituitary incidentaloma *Arch Intern Med* 1995; 155; 181-183.
- Espinos JJ, Rodriguez-Espinos J, Webb SM, Calaf- Alsina J. Long-term repeatable bromocriptine in the treatment of patients with microprolactinoma intolerant or

resistant to oral dopaminergics. *Fertil Steril* 1994; 62: 926-31.

- Faglin G: The clinical impact of the thyrotropin-release hormone test. *Thyroid* 1998, 8: 903-908
- Fahy UM, Foster PA, Torode HW, Hartog M, Hull GR. The effect of combined estrogen/progesterone treatment in women with hyperprolactinemic amenorrhea. *Gynecol Endocrinol* 1992; 6: 138-3.
- Falk RJ. Isolated prolactin deficiency a case report. *Fertil Steril* 1992; 58: 1060-2.
- Favy DA, Rio P, Mauritzis JC et al: Prolactin-dependent up-regulation of BRCA1 expression in human breast cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1999, 258:284-91.
- Gadir AA, Khatim MS, Muharib NS, Shaw RW. The aetiology of galactorrhea in women with regular menstruation and normal prolactin levels. *Hum Reprod* 1992; 7:912-914.
- Giannakopoulos X, Kalafakakou V, Tsoumanis Ph, Karkabounas S, Giannakis D, Chambilomatis P, Evangelou A, Kallistratos G: Resultats du traitement de la cystinurie et de la lithiase cystinique par l' alpha-mercaptopropionylglycine. *J Urologie* 1994 100:129-134
- Ginsburg J, Hardiman P, Thomas M. Vaginal bromocriptine-clinical and biochemical effects. *Gynecol Endocrinol* 1992; 6: 119-26.
- Goffin V, Touraine P, Richard C et al: Should prolactin be reconsidered as therapeutic target in human breast cancer?. *Mol Cell Endocrinology* 1999, 151:79-87
- Goldstein A, Armony-Sivan R, Rozin A, Weller A: Somatostatin levels during pregnancy and lactation; a review *Peptides* 1995, 16:1321-1326
- Greenan J, Lorenson MY, Conconi MV, Walker AM: Alteration in situ prolactin secretory granules morphology and immunoreactivity by thiols and divalent cations. *Endocrinol* 1990, 126:512-518
- Guyton A and Hall JE: *Ιατρική Φυσιολογία*. Επιστ. Εκδόσεις Παρισιάνος, Αθήνα 9^η έκδοση. Β τόμος, 1998.
- Hales DSM, Scott R, Lewi HJE: Myopathy due to mercaptopropionylglycine. *Br J Med* 1982, 1:403-405
- Hatala MA, DiPippo VA, Powers CA: Biological thiols elicit prolactin proteolysis by



glandular kallikrein and permit regulation by biochemical pathways linked to redox control. *Biochemistry* 1991, 30:7666-772.

- Hattori N, Ishihara T, Ikekubok, Moridera K, Himo M, Kurahachi H. A normal ovulatory woman with Hyperprolactinaemia; presence of anti-prolactin autoantibody and the regulation of prolactin secretion. *Acta Endocrinol* 1992; 126: 497-500.
- Hercelin B, Leroy P, Nicoles A et al: The pharmacokinetics of tiopronin and its principle metabolite after oral administration to healthy volunteers. *Clin. Pharmacol* 1992, 43:93-95.
- Hoppe A, Denneberg T, Emmanuelson B-M, Kagedal B and Lindgren S: Pharmacokinetics and bioavailability of 2-mercaptopropionyl glycine, administered intravenously and orally in dogs. *J Vet Pharmacol Therap* 1991, 14:374-384.
- Hu ZZ, Zuang I, Meug J, Leondires M, Dufau ML. The human prolactin receptor gene structure and alternative promoter utilization: the generic promoter hP_{III} and a novel human promoter hP(N). *J Clin Endocrinol Metabol* 84:1153-1156, 1999
- Huang K, Bonfiglio TA, Muechler EK. Transient hyperprolactinemia in infertile women with luteal phase deficiency. *Obstet Gynecol* 1991; 78: 651-5.
- Huxtable RJ: Regulation of taurine in the heart. Barbeau A, Huxtable RJ eds. *Taurine and neurological disorders*. Raven Press, New York, 1978, pp.5-17
- Inano H, Onoda M, Suzuki K et al: Inhibitory effects of WR-2721 and cysteamine on tumor initiation in mammary glands of pregnant rats by radiation. *Radiat Res* 2000, 153:68-74.
- Inaudi P, Genazzani AD, Reymond MJ, Lemarchand-Beraud I, Rey F. Pulsatile secretion of gonadotropins and prolactin during the follicular and luteal phases of the menstrual cycle; analysis of instantaneous secretion rate and secretory concomitance. *Fertil steril* 1992; 58; 51-59.
- Jasoni VM, Raffelli R, De Marv A, Frank G, Flamingi C. Vaginal bromocriptine in hyperprolactinemic patients and puerperal women. *Acta Obstet Gynecol Scan* 1991; 70; 493-5.
- Jeitner TM and Oliver JR: The depletion of plasma prolactin by pantheline in oestrogen-primed hyperprolactinaemic rats. *J Endocrinol* 1990 124:397-402
- Kagedal B, Carlsson M and Denneberg T: Determination of 2-

mercaptopropionylglycine in plasma and urine by high performance liquid chromatography. *J Chromatogr* 1986, 380:301-311

- Kallistratos G, Dimopoulos C, Kalfakakou V, Evangelou A, Stockidis D, Vezyraki P, Charalambopoulos K, Mita I: Familial cystinuria in Ioannina District (Greece). Diagnosis and Treatment. *Urol Res* 1983, 11:291-296
- Kallistratos G, Kalfakakou V, Evangelou A, Mita I: Sulfhydryl compounds in the treatment of cystinuria. *World J Urol* 1986, 4:122-126
- Karkabounas S, Evangelou A, Tsoukatos D, Sofis G, Kallistratos G: Biological activity and chemical structures of Paf inhibitors. I. Inhibition of paf-induced platelet aggregation by sulfhydryl compounds, ex vivo. *Giorn Ital Patol Clin* 1991, VI(3): 1163-167
- Karkabounas S, Sofis G, and Evangelou A: Interaction of free radicals for platelet aggregation. Effects of free radical scavengers ex vivo. *Rev Clin Pharmacol Pharmacokin* 1996, 10:84-91.
- Kulig K, Moore LL, Kirk M, Smith D, Stallworth J, Rumack B. Bromocriptine-associated headache; possible life threatening sympathomimetic interaction. *Obstet Gynecol* 1991; 78: 941-3.
- Lamberts SWJ, Quik RFP. A comparison of the efficacy and safety of pergolide and bromocriptine in the treatment of hyperprolactinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 72: 635.
- Le Moli R, Endert F, Mulder T, et al: Establishment of reference values for endocrine tests II: hyperprolactinemia. *Neth J Med* 1999, 55:71-75.
- Lebrun JJ, Ali S, Ullrich A, Kelly PA. Prilina-rich sequence-mediated Jak2 association to the prolactin receptor is required but not sufficient for signal transduction.
- Lengyel AMJ, Mussio W, Imamura P, Viera JGH, Lancranjan I. Long-acting injectable bromocriptine (Parlodel LAR) in the chronic treatment of prolactin-secreting macroadenomas. *Fertil Steril* 1993; 59: 980-7.
- Lewis UJ: Chemistry of prolactin. *Pharmacol Ther.* 1975, 1:423-435
- Lindstedt G, Edén S. Antikroppar mot prolactin. (Antibodies against prolactin.) (in Swedish.) *Läkartidningen* 1994; 91 :32-33.
- Lindstedt G. Endogenous antibodies against prolactin - a new cause of

hyperprolactinaemia. Eur J Endocrinol 1994; 130: 429-3.

- Lorenson MY, Cuccaro ML, Jacobs LS: Calcium release from pituitary secretory granules: Modulation by thiols, disulfides and dihydropyridine calcium channel blockers. Endocrinol 1990, 126: 2671-2678
- Marken PA, Haykal RF, Fisscher JN. Management of psychotropic-induced hyperprolactinemia. Clin Pharm 1992; 11; 851-856.
- Martinez-Esclara G, Clapp C, Morales MT, Lorenson MY, Mena F: Reversal by Thiols of dopamine-stalk-median eminence- and zinc-induced inhibition of prolactin transformation in adenohipophysis of lactating rats. Endocrinol 1986, 118:1803-1807.
- Maus MV, Reilly SC, Clevenger CV: Prolactin as a chemoattractant for human breast Cancer. Endocrinology 1999, 140:5447-5450
- Melck D, De Petrocellis L, Orlando P et al: Suppression of nerve growth factor Trk receptors by endocannabinoids leads to inhibition of human breast and prostate cancer proliferation. Endocrinology 2000, 141:118-126
- Mertani HC, Garcia-Caballero T, Lambert A, et al: Cellular expression of growth hormone and prolactin receptors in human breast disorders. Int J Cancer 1998, 79:202-211.
- Millard WJ and Romano TM: Comparison of the efficacy of cysteamine in depleting prolactin immunoreactivity, in different hyperprolactinemic animal models. Life Sci 1991, 49:1635-1642.
- Millard WJ, Sagar SM and Martin JB: Cysteamine-induced depletion of somatostatin and prolactin. Federation Proc 1985, 44:2546-2550.
- Molitch ME. Pathologic hyperprolactinaemia; Endocrinol Metab Clin North Am 1992;21 : 877-901.
- Orlof S, Bucler JD, Towne D, et al: Phosphatase activity and cysteamine content in Cystinotic and normal fibroblasts and leukocytes. Pediatr Res ,1981, 15:1063-1067.
- Padilla SL, Persson GK, McDonough PG, Reindollar RH. The efficacy of bromocriptine in patients with ovulatory dysfunction and normoprolactinemic galactorrhea. Fertil Steril 1985; 44: 695-698.
- Parsons J, Peterson E, Hartfel M: Effects of cysteamine on pituitary MtTW15 tumor and serum prolactin levels measured by rat lymphoma cell bioassay and

radioimmunoassay. *Endocrinology* 1984, 114:1812-1817.

- Pasero G, Pellegrini P, Amanelli U, Giompi MI et al: Controlled multicenter trial of Tiopronin and d-penicillamine for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1982, 25:923-927
- Rasmussen C. Hyperprolactinaemia – clinical study with special reference to long term follow-up, treatment with dopamine agonists, and pregnancy. Doctoral thesis at Uppsala University, 1989 from the Department of Obstetrics and Gynaecology.
- Rea N, Bove F, Gentile A, Parmeggiani U: Prolactin response to thyrotropin-release Hormone as a guideline for cyclical mastalgia treatment. *Minerva Med* 1997, 88:479-487.
- Reveillaud RG, Blanc G, Daudon M: Syndrome nephrotique et troubles cutanes survenus au cours du traitement de deux cas de lithiasie systémique par l' alpha-mercaptopropionyl-glycine. *J Urol* 1978, 84:663-665
- Rizzoni G, Pavanello L, Dussini N, Chiandetti L, Zachello G: Nephrotic syndrome during treatment with alpha-mercaptopropionyl-glycine. *J Urol* 1979, 122: 381-384
- Robyn C, Brandts N, Rozenberg S, Meuris S: Advances in physiology of human lactation. *Ann New York Acad Sci* 1986, 464: 66-74
- Sagar S, Landry D, Millard W et al: Depletion of somatostatin-like immunoreactivity in the rat central nervous system by cysteamine. *J Neurosci* 1982, 225-231.
- Sarapura v, Schlaff W. Recent advances in the understanding of the pathophysiology and treatment of hyperprolactinaemia. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1993; 5: 360-7.
- Saunders SL, Shin SH, Reifel CW: Cysteamine acts immediately to inhibit prolactin release and induce cellular changes in estradiol-primed male rats. *Neuroendocrinology* 1984
- Scammell JG and Dannies PS: Depletion of pituitary prolactin by cysteamine is due to loss of immunological activity. *Endocrinology* 1984, 114:712-716.
- Schlechte J, Walkner L, Kathol M. A: Longitudinal analysis of premenopausal bone loss in healthy women and women with hyperprolactinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75: 698-703.
- Schuurman AH, Assies J, van der Horst CM, Bos KE: Galactorrhea after reduction mammoplasty. *Plast Reconstr Surg* 1993, 92:951-954



- Scott JS, Lakin CA and Oliver JR: The effect of cysteamine and the structurally related compounds taurine N-acetyl- ceysteine and D-penicillamine on plasma prolactin levels in normal and oestrogen-primed hyperprolactinemic rats. *Endocrinol* 1987, 121:812-818.
- Scyve PM, Smithline F, Meltzer HY: Neuroleptic-induced prolactin level elevation and breast Cancer: and emerging clinical issue. *Arch Gen Psychiatry* 1978, 35:1291-1303.
- Serri O. Progress in the management hyperprolactinemia. *N Engl J Med* 1994; 331: 942-4.
- Simpkins JW, Evans KS, Millard WJ et al: Cysteamine depletes prolactin in young and old hyperprolactinemic rats. *Endocrinology* 1983, 112:1889-1891.
- Sluijmer AV, Lappöhn RE. Clinical history and outcome of 59 patients with idiopathic hyperprolactinemia. *Fertil Steril* 1992; 58: 27-27.
- Stewart PM, Maheshwaran S, Griffith J et al. Pituitary imaging is essential for women with moderate hyperprolactinemia. *BMJ* 1993; 306: 507-508.
- Topping O, Isberg B, Sjöberg HE, Bucht E, Hultong AL: Plasma calcitonin, IGF-I levels and vertebral bone mineral density in hyperprolactinemic women during bromocriptine treatment. *Acta Endocrinol* 1993; 128: 423-7.
- Van Der Lely AJ, Borwnell J Lamberts SWJ. The efficacy and tolerability of CV 205-502 (a nonergot dopaminergic drug) in macroprolactinoma patients intolerant to bromocriptine. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 72:1136-41.
- Vonderhaar BK: Prolactin the forgotten hormone of human breast cancer. *Pharmacol Ther* 1998, 79:169-178.
- Vonderhaar BK: Prolactin involvement in breast cancer. *Endocr Relat Cancer* 1999, 6:389-404.
- Webster J, Page MD, Bevan JS, Richards SH, Douglas-Jones AG, Scanlon MF. Low recurrence rate after partial hypophysectomy for prolactinoma; the predictive value of dynamic prolactin function tests. *Clin Endocrinol* 1002; 36: 35-44.
- Webster J, Piscitelli G, Polli A, Ferrari CI, Ismail I, Scanlon MF. A comparison of cabergoline comparative study group. *N Engl J MED* 1994; 331: 904-9.
- Weingrill CO, Mussio W, Moraes CRS, Portes E, Castro RC, Lengyel AMJ. Long acting oral bromocriptine (Parlodel Sro) in the treatment of hyperprolactinemia. *Fertil*

Steril 1992, 57: 331-5.

- Weinstein LA, Landis DM, Segar SM, et al: Cysteamine depletes prolactin, but does not alter the structure of prolactin containing granules in the anterior pituitary. Endocrinol 1984, 115:1543-1550.
- Widdice L: The effects of breast reduction and breast augmentation surgery on lactation. An annotated bibliography. J Hum Lact 1993, 9:161-167
- Wood DF, Johnston G. Dopamine, the dopamine D₂ receptor and pituitary tumors. Clin Endocrin 1991;35: 455-66.

