

Vplyv bazálnej koncentrácie prolaktínu na výskyt komplikácií a na prognózu pacientov s cirhózou pečene

T. Koller, J. Kollerová, M. Huorka, T. Hlavatý, J. Payer

V. interná klinika Lekárskej fakulty UK a FNŠP Bratislava, Slovenská republika, prednosta prof. MUDr. Juraj Payer, CSc.

Súhrn: Úvod: Koncentrácia prolaktínu (PRL) u pacientov s cirhózou pečene bola dokázateľne asociovaná s jej komplikáciami. Metódy: Skúmali sme tento vzťah na súbore 90 pacientov s cirhózou najmä alkoholovej etiológie s prevahou mužov. Na začiatku sledovania sme zaznamenali základné klinické a biochemické parametre ako aj prítomnosť komplikácií cirhózy. Súbore sme sledovali priemerne 434 dní a zaznamenali sme výskyt krvácania z varixov, hepatorenálneho syndrómu a úmrtia. Výsledky: Zistili sme, že zvýšenú koncentráciu PRL malo 16,7% pacientov, ktorí mali vyššie prognostické indexy Child-Pugh a MELD a vyššie štádium ascitu a encefalopatie. Porovnaním kvartilov koncentrácie PRL sme potvrdili, že so stúpajúcou koncentráciou sa častejšie objavovali komplikácie cirhózy ako ascites, vyššie INR, ikterus ako aj vyššie skóre Child-Pugh a MELD. Najvýraznejší bol vzťah ku hepatálnej encefalopatii (0% vs 31% medzi 1. a 4. kvartilom, $p < 0,05$), pre ktorú mala koncentrácia PRL $> 10,5 \mu\text{g/l}$ senzitivitu 92,9% a negatívnu prediktívnu hodnotu 97%. Podľa Kaplan-Meierovej krivky signifikantne dlhšie prežívali pacienti v 1. kvartile prolaktínu oproti 4. (85,2 vs 50%, $p = 0,046$, hazard ratio = 0,2881). Pri prahu koncentrácie PRL $> 11,91 \mu\text{g/l}$ sme zistili 80,8% senzitivitu a 87,8% negatívnu prediktívnu hodnotu predikcie úmrtia počas sledovaného obdobia. Záver: Koncentrácia bazálneho prolaktínu by preto mohla slúžiť ako alternatívny marker hepatálnej encefalopatie a úmrtia u vybranej podskupiny pacientov s cirhózou.

Kľúčové slová: prolaktín – cirhóza – hepatálna encefalopatia – prognóza

Impact of basal prolactin levels on the prevalence of complications and the prognosis of patients with liver cirrhosis

Summary: Introduction: Prolactin concentration was proved to be associated with complications of cirrhosis. Methods: This relationship was investigated on the group of 90 patients predominantly males with alcoholic cirrhosis. Basic clinical and laboratory data were collected at entry as well as complications of cirrhosis already present. Patients were followed for the mean of 434 days and events such as variceal bleeding, hepatorenal syndrome and death were recorded. Results: We found that 16.7% of patients had elevated serum prolactin levels, and had significantly higher Child-Pugh and MELD scores as well as higher ascites and encephalopathy stage. By comparing prolactin concentration quartiles we found complications of cirrhosis such as ascites, higher INR, jaundice and higher Child-Pugh and MELD scores more often with increasing prolactin concentrations. The most prominent was the relationship to hepatic encephalopathy (0 vs 31% between the 1st and 4th quartile, $p < 0.05$) to which the prolactin levels above $10.5 \mu\text{g/l}$ had a sensitivity of 92.9% and negative predictive value of 97%. Kaplan-Meier survival curve showed that patients in the 1st comparing to the 4th quartile had significantly higher survival rates (85.2 vs 50%, $p = 0.046$, hazard ratio = 0.2881). Prolactin levels $> 11.91 \mu\text{g/l}$ had 80.8% sensitivity and 87.8% negative predictive value to predict death during the follow up period. Conclusion: Basal prolactin concentration could therefore be used as an alternative marker of hepatic encephalopathy and death in a selected subset of patients with cirrhosis.

Key words: prolactin – cirrhosis – hepatic encephalopathy – survival

Úvod

Prolaktín je hormón produkovaný laktotrofnými bunkami hypofýzy. Sekrécia prebieha v pulzoch raz za 2–3 hod a je inhibovaná pôsobením dopamínu prostredníctvom D2 receptorov na laktotrofných bunkách. Za fyziologických okolností je prítomnosť dopamínu zabezpečená dopaminergnými neurónmi tuberoinfundibulárnych (TIDA) buniek tzv. tuberohypofýzálneho dopaminergného systému. Dopamín je transportovaný do hypofýzy tzv. hypothalamo-hypofýzárnym portálnym systémom. Samotný prolaktín potom negatívnou spätnou väzbou inhibuje vylučovanie

dopamínu z TIDA neurónov. Medzi faktory, ktoré fyziologicky zvyšujú sekréciu prolaktínu, patrí napr. oxytocín, estrogény, tyreotropín uvoľňujúci hormón (TRH) alebo serotonin [1]. Prolaktínové receptory sa v pečeni za fyziologických okolností nachádzajú najmä okolo centrálnaj vény a v epiteli žľčovodov a sú homogénne distribuované. U pacientov s fibrózou pečene bola táto fyziologická distribúcia narušená a dominovala prítomnosť prolaktínového receptora v poškodených hepatocytoch. Keďže v pečeni nebola nájdená expresia mRNA pre prolaktín, tento nepôsobí parakrinne ani autokrinne [2]. V nedávnej práci

na hepatocytoch samiých potkanov sa dokázal aj vplyv prolaktínu na proliferáciu cholangiocytoch [3]. Z týchto dôvodov sa preto u pacientov s chorobami pečene dajú očakávať zmeny v koncentrácii prolaktínu. Existujú nepriame dôkazy o tom, že zvýšená hladina prolaktínu po stimulácii TRH vedie u niektorých pacientov s cirhózou prechodne ku zníženiu natriúry [4]. V minulosti bola opakovane popísaná zvýšená hladina prolaktínu u pacientov s cirhózou a portosystémovou encefalopatiou [5,6], vyššia hladina prolaktínu pozitívne korelovala s mortalitou a prognostickým indexom Child-Pugh

Tab. 1. Prehľadné výsledky sledovaných parametrov (Ž – ženy, M – muži).

	n	Normálne hodnoty	Priemer	95% interval spoľahlivosti
bazálny prolaktín (µg/l)	90	Ž 6–30, M 4,6–21,5	14,79	13,123–16,457
vek (roky)	90		56,544	54,131–58,958
pohlavie (% žien)	90		32,2	22,4–42,1
dĺžka sledovania (dni)	90		434,833	364,273–505,393
alkoholová etiológia v %	90		78,9	70,3–87,5
kryptogénna etiológia v %	90		12,2	5,3–19,1
krvácenie z varixov v %	87		32,2	22,2–42,2
štádium portálnej hypertenzie	86		3,093	2,944–3,242
štádium ascitu	90		1,767	1,645–1,888
encefalopatia v %	90		15,6	7,9–23,2
bilirubín (µmol/l)	90	5–20	75,444	53,917–96,970
ikterus (bilirubín > 34 µmol/l) v %	90		53,3	42,8–63,8
albumín (g/l)	88	nad 35	28,784	26,988–30,580
INR	87	0,8–1,2	1,365	1,307–1,424
trombocyty ($\times 10^9/l$)	87	150–400	112,826	100,626–125,025
kreatinín (µmol/l)	85		75,857	69,375–82,339
glykémia (mmol/l)	90		5,77	5,396–6,144
sodík (mmol/l)	77		135,949	134,840–137,058
AFP (kU/l)	65		4,639	2,779–6,499
hepatorenálny syndróm v %	73		12,3	4,6–20,1
Child-Pugh skóre	90		8,067	7,609–8,525
MELD skóre	80		11,25	9,799–12,701
úmrtie v %	90		28,9	19,3–38,4

[7]. Po transplantácii pečene dochádzalo ku poklesu koncentrácie prolaktínu [8]. Práce venované sledovaniu vzťahu medzi koncentráciou prolaktínu a komplikáciami cirhózy sú v literatúre zvyčajne popísané na malých súboroch pacientov a nemajú prospektívny charakter. Málo údajov je aj o vzťahu koncentrácie prolaktínu ku cirkulačnej dysfunkcii pri portálnej hypertenzii, ktorá sa prejavuje retenciou nátria, ascitom, renálnym zlyhaním až hepatorenálnym syndrómom a úmrtím.

Ciele práce

1. Stanoviť koncentráciu bazálneho prolaktínu u pacientov s cirhózou.
2. Porovnať základné klinické, biochemické a prognostické ukazovatele medzi skupinami s normálnou a zvýšenou koncentráciou prolaktínu.
3. Zistiť súvislosť medzi koncentráciou prolaktínu a prítomnosťou klinických komplikácií cirhózy, ako sú ascites, ikterus, encefalopatia.
4. Zistiť, či stanovenie koncentrácie prolaktínu má prognostický význam

a súvisí s objavením sa krvácania z varixov a hepatorenálneho syndrómu počas prospektívneho sledovania.

Charakteristika súboru a metódy

Sledovali sme pacientov s cirhózou, ktorí boli hospitalizovaní alebo ambulantne dispenzarizovaní na V. internej klinike LF UK a FNŠP Bratislava. Diagnóza cirhózy bola stanovená na základe klinických, biochemických a zobrazovacích kritérií. Nutná bola prítomnosť ezofageálnych varixov pri endoskopickom vyšetrení pažeráka a/alebo prítomnosť ascitu s albumínovým gradientom viac ako 11 g/l (albumínový gradient = albumín v sére – albumín v ascite). Na začiatku sledovania sme zaznamenali demografické parametre (vek, pohlavie), predpokladanú etiológiu cirhózy, prítomnosť ezofageálnych varixov, štádium ascitu (1, 2 alebo 3 podľa definície Child-Pugh skóre), prítomnosť encefalopatie (aspoň 1. štádium hepatálnej encefalopatie), biochemické a hematologické parametre (počet

trombocytov, INR – international normalized ratio, koncentráciu bilirubínu, kreatinínu, albumínu, nátria), bazálnu vstupnú koncentráciu prolaktínu. Stanovili sme aj prognostické indexy Child-Pugh a MELD a štádium portálnej hypertenzie (štádium 1. – bez prítomnosti pažerákových varixov, štádium 2. – prítomnosť pažerákových varixov, štádium 3. – prítomnosť ascitu, štádium 4. – krvácanie z pažerákových varixov). Prospektívne sme sledovali objavenie sa krvácania z pažerákových varixov, hepatorenálneho syndrómu a úmrte.

Zo súboru sme vylúčili pacientov, ktorí užívali lieky pôsobiace cez dopamínové receptory, ktoré by mohli umelo zvyšovať koncentráciu prolaktínu.

Odber na stanovenia koncentrácie prolaktínu sme vykonali za štandardných podmienok po 15minutovom klude ráno nalačno zo zavedenej intravenózne kanyly. Laboratórne parametre boli vyšetrované automatizovanými analyzátormi, koncentrácia prolaktínu bola vyšetrovaná zo séra

Tab. 2. Porovnanie sledovaných parametrov u pacientov s normálnou a zvýšenou bazálnou hladinou prolaktínu (nad 30 µg/l u žien, nad 21,5 µg/l u mužov).

	Prolaktín v norme		Prolaktín zvýšený		p
	n	priemer	n	priemer	
bazálny prolaktín (µg/l)	75	11,978	15	28,853	
vek (roky)	75	56,667	15	55,933	ns
pohlavie (% žien)	75	34,7	15	20	ns
dĺžka sledovania (dni)	75	428,853	15	464,733	
alkoholová etiológia v %	75	76	15	93,3	ns
kryptogénna etiológia v %	75	13,3	15	6,7	ns
krvácenie z varixov v %	73	34,2	14	21,4	ns
štádium portálnej hypertenzie	72	3,097	14	3,071	ns
štádium ascitu	75	1,707	15	2,067	0,0277
encefalopatia v %	75	12	15	33,3	0,0901
bilirubín (µmol/l)	75	73,096	15	87,184	
ikterus (bilirubín > 34 µmol/l) v %	75	52	15	60	ns
albumín (g/l)	73	28,97	15	27,88	
INR	73	1,352	14	1,435	
trombocyty ($\times 10^9/l$)	72	114,1	15	106,709	ns
kreatinín (µmol/l)	71	74,237	14	84,071	
glykémia (mmol/l)	75	5,797	15	5,635	
sodík (mmol/l)	65	135,955	12	135,917	
AFP (kIU/l)	53	4,762	12	4,094	
hepatorenálny syndróm v %	60	13,3	13	7,7	ns
Child-Pugh skóre	75	7,867	15	9,067	0,052
MELD skóre	67	10,597	13	14,615	0,041
úmrtie v %	75	28	15	33,3	ns

pomocou imunochemiluminometrickej (ICMA) metódy. Normálne hodnoty bazálnej koncentrácie prolaktínu ako aj ostatných parametrov sú uvedené v tabuľkách.

Alkoholovú etiológiu cirhózy sme potvrdili vtedy, ak bol v anamnéze (vrátane objektívnej) údaj o viac ako 10-ročnej konzumácii etanolu viac ako 20 g u žien a 30 g u mužov. Kryptogénnu etiológiu sme stanovili po vylúčení signifikantnej konzumácie alkoholu, vírusovej etiológie (negativita na anti-HBc, HbS, anti-HCV), autoimúnnej etiológie (negativita autoprotilátok, normálne IgG) a metabolických príčin (feritín menej ako 1 000 pmol/l, normálna hladina ceruloplazmínu a α -1-antitrypsínu). Vírusovú etiológiu cirhózy sme stanovili testami na HBs antigén, anti-HBc IgG protilátky, anti-HBs a anti-HCV protilátky. V tabuľkách uvádzame priemerné hodnoty uvedené aj s 95% intervalom spoľahlivosti, pri porovnávaní priemerých hodnôt pre jednotlivé podskupiny

sú uvedené len štatisticky významné rozdiely, ak v štatistických testoch bolo $p < 0,05$. Parametrické dáta pre spojité premenné sme analyzovali pomocou jednocestného ANOVA testu, neparametrické dáta pomocou Mann-Whitneyho testu a kategorické premenné pomocou χ^2 testu. Senzitivitu a špecifickosť ako aj prediktívne hodnoty sme zisťovali pomocou ROC krivky po dosadení prevalencie sledovaného stavu v súbore pomocou štatistického programu Medcalc.

Výsledky

Popisnú štatistiku súboru uvádzame v tab. 1. Cirhóza bola u 71 pacientov alkoholovej, u 11 pacientov kryptogénnej a u 8 pacientov vírusovej etiológie.

Priemerná hladina bazálneho prolaktínu bola 14,79 µg/l. Zvýšenú ako normálnu koncentráciu prolaktínu malo 15 pacientov (3 ženy, 12 mužov), t.j. 16,7% pacientov (19,7% mužov, 10,3% žien).

Porovnanie skupiny pacientov s normálnou a vyššou koncentráciou prolaktínu je uvedené v tab. 2. Pacienti so zvýšenou koncentráciou prolaktínu mali priemerne signifikantne vyššie štádium ascitu, ako aj vyššie prognostické skórovacie indexy Child-Pugh a MELD. Zaznamenali sme aj trend ku zvýšenému výskytu encefalopatie v skupine so zvýšenou hladinou prolaktínu (12% vs 33%), ale rozdiel nebol štatisticky významný ($p = 0,09$).

Pacienti bez ascitu mali signifikantne nižšiu koncentráciu bazálneho prolaktínu ako pacienti s 2. a 3. štádiom ascitu (11,97 vs 15,56, resp. 19,99, $p = 0,028$). Pacienti so známami encefalopatie v porovnaní s pacientmi bez známk encefalopatie mali signifikantne vyššie koncentrácie prolaktínu (13,93 vs 19,4 µg/l, $p = 0,017$).

Rozdelením súboru do 4 kvartilov koncentrácie prolaktínu sme analyzovali výskyt komplikácií cirhózy v závislosti od jeho zvyšujúcej sa hladiny. Bliž-

Tab. 3. Rozdelenie sledovaných parametrov podľa kvartilov koncentrácie prolaktínu v sére.

	n	Priemer	n	Priemer	n	Priemer	n	Priemer	p < 0,05
	1	2	3	4					
bazálny prolaktín (µg/l)	23	7,235	22	10,915	23	14,787	22	26,568	
vek (roky)	23	57,696	22	59,136	23	55,043	22	54,318	ns
pohlavie (% žien)	23	34,8	22	36,4	23	26,1	22	31,8	ns
dĺžka sledovania (dni)	23	496,783	22	461,182	23	335,043	22	448,045	ns
alkoholová etiológia v %	23	65,2	22	77,3	23	87	22	86,4	ns
kryptogénna etiológia v %	23	26,1	22	4,5	23	8,7	22	9,1	ns
krvácenie z varixov v %	21	57,1	22	31,8	23	13	21	28,6	* 1. vs 3.
štádium portálnej hypertenzie	21	3,238	22	3,091	22	2,909	21	3,143	ns
štádium ascitu	23	1,522	22	1,636	23	1,913	22	2	* 1. vs 4.
encefalopatia v %	23	0	22	18,2	23	13	22	31,8	* 1. vs 4.
bilirubín (µmol/l)	23	33,343	22	84,823	23	80,638	22	104,648	* 1. vs 4.
ikterus (bilirubín > 34 µmol/l) v %	23	30,4	22	72,7	23	56,5	22	54,5	* 1. vs 2.
albumín (g/l)	21	32,691	22	30,006	23	24,472	22	28,341	* 1. vs 3.
INR	23	1,267	21	1,39	23	1,361	20	1,456	* 1. vs 4.
trombocyty (× 10 ⁹ /l)	23	110,783	20	101,5	22	121,555	22	116,529	ns
kreatinín (µmol/l)	21	67,382	22	78,205	22	71,159	20	87,34	ns
glykémia (mmol/l)	23	5,876	22	5,782	23	5,99	22	5,417	ns
sodík (mmol/l)	18	136,339	19	135,895	22	135,727	18	135,889	ns
AFP (kIU/l)	17	3,762	14	7,454	16	3,924	18	3,913	ns
hepatorenálny syndróm v %	19	5,3	18	16,7	18	16,7	18	11,1	ns
Child-Pugh skóre	23	6,783	22	8	23	8,739	22	8,773	* 1 vs 3., 4.
MELD skóre	21	7,524	20	12,5	21	11,476	18	13,944	* 1. vs 2., 3., 4.
úmrť v %	23	13	22	27,3	23	34,8	22	40,9	ns

šie v tab. 3. Počas vstupného vyšetrenia sme zaznamenali so zvyšujúcou sa koncentráciou prolaktínu aj signifikantne zvyšujúcu sa koncentráciu bilirubínu a INR ($p < 0,05$ medzi 1. a 4. kvartilom), albumínu ($p < 0,05$ medzi 1. a 3. kvartilom) a z nich odvodené prognostické skóre Child-Pugh a MELD ($p < 0,05$ medzi 1. a 4. kvartilom pre oboje skóre), ako aj signifikantne sa zvyšujúci stupeň ascitu (1,522 vs 2).

Najvýraznejšie však so stúpajúcou koncentráciou prolaktínu rástol aj výskyt hepatálnej encefalopatie (0 vs 31,8%) ($p < 0,05$ medzi 1. a 4. kvartilom). Analýzou pacientov s hepatálnou encefalopatiou sme zistili, že koncentráciu prolaktínu nižšiu ako 10,5 µg/l mal len jeden z 13 pacientov. Senzitivita koncentrácie prolaktínu nad 10,5 µg/l pre diagnózu hepatálnej encefalopatie bola 92,9% pri špecificite 42,1% a negatívnej prediktívnej hodnote 97%.

V prospektívnom sledovaní sme zaznamenali rozdiel v miere úmrtnosti

medzi 1. a 4. kvartilom (13 vs 40,9%), ktorý bol nad hranicu štatistickej signifikancie ($p = 0,0758$). Zostrojením Kaplan-Meierovej krivky prežitia sme však dokázali signifikantne vyššiu mieru prežitia u pacientov v prvom kvartile (85,2% vs 50%, $p = 0,046$, hazard ratio = 0,2881) (obr. 1). Analýzou pacientov, ktorí počas sledovaného obdobia zomreli, sme zistili, že koncentráciu prolaktínu nad prah 11,91 µg/l malo až 21 z 26 pacientov, teda senzitivita koncentrácie prolaktínu nad 11,91 µg/l na predikciu úmrtia bola 80,8% pri špecificite 56,3% a negatívnej prediktívnej hodnote 87,8%. Pre porovnanie sme uviedli senzitivitu a špecificitu zaužívaných prognostických markerov cirhózy (bilirubín, albumín, INR, Child-Pugh, MELD) pre náš súbor, ktoré uvádzame v tab. 4.

Zistili sme paradoxný trend ku zníženému výskytu krvácania z pažerákových varixov so stúpajúcou koncentráciou prolaktínu ($p < 0,05$ medzi 1. a 3. kvartilom), rozdiel medzi 1. a 4. kvartilom

nebol štatisticky signifikantný. Porovnaním skupín pacientov, ktorí absolvovali endoskopickú sklerotizáciu alebo ligáciu varixov ($n = 12$) s tými, ktorí túto liečbu nepodstúpili ($n = 66$), sme zistili, že pacienti po eradikácii varixov mali signifikantne nižšie koncentrácie prolaktínu (9,21 vs 16,14 µg/l, $p = 0,005$).

Počas sledovaného obdobia sme rozdiely vo výskyte hepatorenálneho syndrómu medzi 1. a 4. kvartilom prolaktínu nezaznamenali a podobne ani medzi ostatnými sledovanými parametrami.

Diskusia

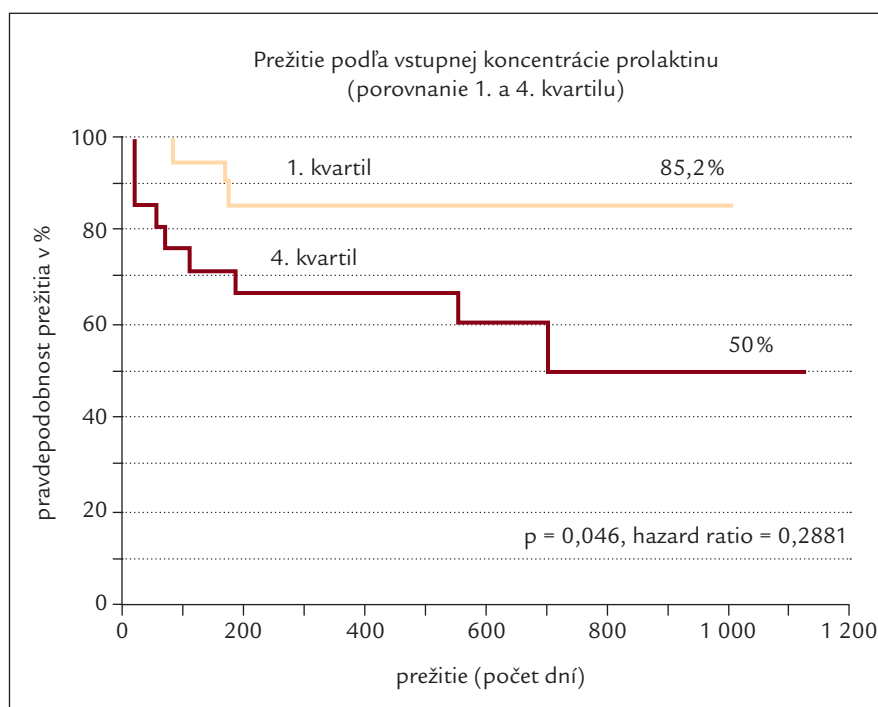
Cirhóza pečene a jej komplikácie patria medzi závažné celospoločenské problémy. Naša krajina patrí medzi štáty s najvyššou úmrtnosťou na cirhózu spomedzi štátov Európskej únie [9]. Súbor pacientov početnosťou prevyšoval doposiaľ publikované práce na túto tému. Jednalo sa o reprezentatívnu

vzorku cirhotických pacientov v stredných rokoch s prevahou mužov, etiologicky dominovala alkoholová etiológia a jednalo sa priemerne o stredne závažný stupeň ochorenia s primeraným výskytom komplikácií. V literatúre sa výskyt hyperprolaktinémie u pacientov s cirhózou uvádza na úrovni 8% mužov a 17% žien [10]. V našom súbore bola tendencia opačná, ale rozdiel výskytu hyperprolaktinémie medzi pohlaviami nebol štatisticky významný. Signifikantný rozdiel bol len v zastúpení alkoholovej etiológie (90 vs 55%, u mužov, resp. žien), ostatné parametre neboli štatisticky významné. Alkoholici mali ľahko zvýšenú priemernú koncentráciu prolaktínu oproti ostatným etiológiám, ale ani tam rozdiel nebol štatisticky významný (12,0 vs 15,5 µg/l, $p = 0,092$).

V súlade s údajmi z literatúry mali pacienti s abnormálnou koncentraciou prolaktínu vyššie štádium ascitu a vyššie prognostické indexy cirhózy [7]. Najmä ascites a encefalopatia boli komplikáciami, ktoré významne ovplyvňovali koncentráciu prolaktínu. V minulosti sa uvažovalo o tom, že vyššia koncentrácia prolaktínu u pacientov s encefalopatiou by mohla mať patogenetický vplyv. V súčasnosti sa však patogenéza encefalopatie vysvetľuje aj bez úlohy prolaktínu. Pravdepodobnou príčinou elevácie prolaktínu je zrejme vyššia hladina estrogénov, ktoré pri edéme astrocytov zvýšene prechádzajú cez hematoencefalickú bariéru a ovplyvňujú dopaminergné neuróny hypotalamu, ktoré znižujú svoju inhibičnú aktivitu na laktotrofné bunky [10]. Vyššia hladina prolaktínu sa preto skôr javí ako takzvaný „nevinný svedok“ a marker encefalopatie. Ako marker je však pomerne senzitívny a jeho senzitivita a negatívna prediktívna hodnota nami zistených prahov sú na úrovni takých zaužívaných prognostických markerov cirhózy, ako sú INR a albumín. Špecifická a pozitívna prediktívna hodnota sú nízke, ale koncentrácia prolaktínu by mohla pomôcť pri diferenciálnej diagnóze encefalopa-

Tab. 4. Porovnanie presnosti jednotlivých prediktorov úmrtia u 90 pacientov s cirhózou v %. (PPH – pozitívna prediktívna hodnota, NPH – negatívna prediktívna hodnota)

	Prah hodnoty	Senzitivita	Špecifická	PPH	NPH
prolaktín (µg/l)	> 11,91	80,77	56,25	42,9	87,8
albumín (g/l)	≤ 28,3	92,31	62,9	51,1	95,1
INR	> 1,28	76,92	59,02	44,4	85,7
bilirubín (µmol/l)	> 25,7	88,46	46,88	40,4	90,9
Child-Pugh skóre	> 8	76,92	73,44	54,1	88,7
MELD skóre	> 10	84	65,45	52,5	90



Obr. 1. Kaplan-Meierova krivka prežitia u 1. a 4. kvartilu koncentrácie prolaktínu v sére.

tie a iných porúch vedomia u pacientov s cirhózou. Pri koncentrácii menšej ako 10,5 µg/l by sa v našom súbore dalo na 97% vylúčiť, že sa jedná o hepatálnu encefalopatiu.

Súvislosť koncentrácie prolaktínu s progresiou ascitu je taktiež pomerne málo preskúmaná. V našom súbore s narastajúcim stupňom ascitu narastala významne aj priemerná koncentrácia prolaktínu. V minulosti sa uvažovalo aj o možnej úlohe prolaktínu v retencii nátría, pretože prolaktín u niektorých zvierat fyziologicky spôsobuje retenciu sodíka. Jediná štúdia u pacientov s cirhózou dokázala významne zníženú natriurézu po stimulovanej hyperprolaktinémii pomo-

cou TRH [4]. V našom súbore pacienti s akýmkoľvek ascitom (2., 3. štádium) v porovnaní s pacientmi bez ascitu mali významne vyššiu koncentráciu prolaktínu (16,06 vs 11,97 µg/l, $p = 0,023$). Tieto naše zistenia by mohli podporovať túto teóriu, aj keď v našom súbore sme natriurézu nesledovali. Naopak, pacienti s hepatorenálnym syndrómom vzniknutým počas sledovania nemali vstupnú koncentráciu prolaktínu významne odlišnú od ostatných. Koncentrácia prolaktínu teda súvisí so stupňom ascitu, ale z nášho sledovania nie je možné zistiť, čo je príčina a čo následok.

V našom súbore bola hladina prolaktínu asociovaná s prognostickými

markermi ako INR, albumín, bilirubín a skóre Child-Pugh a MELD. Nie je preto prekvapením, že korelovala aj s mierou úmrtnosti počas sledovaného obdobia. Podobná súvislosť bola už aj v minulosti popisovaná v literatúre a uvažovalo sa o použití prolaktínu ako prognostického markera [5]. Senzitivita nami určeného prahu koncentrácie prolaktínu (11,91 µg/l) bola v našom súbore na stredne vysokej úrovni (80%), o niečo vyššia bola negatívna prediktívna hodnota (87,8%). Z našich zistení vyplýva, že prolaktín patrí medzi pomerne senzitívne, ale menej špecifické markery úmrtnosti, akými sú prakticky aj všetky ostatné typické biochemické údaje a skórovacie systémy, bližšie údaje sú v tab. 4. Naše výsledky sa neodlišovali ani od spoľahlivosti týchto markerov u iných autorov [11]. V praxi by mohlo stanovenie koncentrácie prolaktínu pomôcť u podskupiny pacientov, kedy sú tradičné markery modifikované stavom pacienta (vyššia hodnota INR pri deficite vitamínu K, abnormálne nízky albumín pri podvýžive alebo krvácaní, ikterus pri alkoholovej hepatitíde).

Súvislosť medzi objavením sa krvácania z pažerákových varixov a koncentraciou prolaktínu nebola doposiaľ takmer vôbec preskúmaná. Najsilnejším známym prediktorom objavenia sa krvácania z varixov je stupeň portálnej hypertenzie stanovený meraním hepato-portálneho venózneho gradientu. Interpretácia nášho zistenia, keď sme našli tendenciu ku zvýšenému výskytu krvácania z varixov u pacientov so znižujúcou sa hladinou prolaktínu, je otvorená, keďže sme venózny gradient systematicky nestanovovali. V našom súbore sme nenašli žiaden sledovaný parameter, ktorý by signifikantne ovplyvňoval mieru krvácania z varixov. Možné vysvetlenie by mohlo prísť z prípadov, kedy po implantácii TIPSS dochádza ku zníženiu venózneho gradientu, ale ku zvýšenému riziku výskytu hepatálnej encefalopatie, kedy by sme očakávali aj vyššie koncentrácie prolaktínu. To by mohlo znamenať, že kr-

vácajúci pacienti, u ktorých predpokladáme vysoký venózny gradient, majú malý prietok cez portokaválne skraty, a tým aj nižšie riziko encefalopatie pred vypuknutím krvácania. Ani znížená extrakcia prolaktínu pečeňou pri cirhóze pravdepodobne nehrá veľkú rolu, pretože pečeň sa významne nezúčastňuje vylučovania prolaktínu z cirkulácie [12]. Ďalej by to mohlo byť dané pomerne malým množstvom pacientov s krvácaním v jednotlivých kvartiloch prolaktínu, čo by znamenalo chybu malých čísel.

V našom súbore pacientov bola stanovená koncentrácia prolaktínu len na začiatku sledovania, a preto jej dynamiku nebolo možné posúdiť ani po zavedení TIPSS (1 pacient) alebo po objavení sa spontánnej bakteriálnej peritonitídy v rámci sledovania. Zistili sme len signifikantne nižšiu koncentraciu prolaktínu u pacientov po endoskopickej sklerotizácii alebo ligácii varixov ($n = 12$), čo je v kontexte vyššie uvedení úvah o vzťahu koncentrácie prolaktínu a krvácania pri portálnej hypertenzii. Toto zistenie si vysvetľujeme tým, že krvácajúci pacienti v súbore mali signifikantne ľahšie štádium cirhózy podľa Child-Pugh a MELD skóre.

V práci sme stanovovali bazálnu koncentraciu prolaktínu, nie je zatiaľ jasné, či by stanovenie stimulovanej koncentrácie prolaktínu bolo o niečo prínosnejšie.

Záver

Naše zistenia potvrdzujú asociáciu koncentrácie prolaktínu so závažnosťou hepatálneho poškodenia u pacientov s cirhózou. Najvýraznejšie bola v našom súbore jeho koncentrácia asociovaná s prítomnosťou ascitu a hepatálnej encefalopatie. U vybranej skupiny pacientov s cirhózou by preto mohla slúžiť ako alternatívny marker hepatálnej encefalopatie. Dokázali sme aj vzťah koncentrácie prolaktínu ku miere úmrtnosti v prospektívnom sledovaní. Z toho dôvodu je možné prolaktín považovať za alternatívny marker prognózy pri nemožnosti použitia zaužívaných ukazovateľov. Táto práca

nesledovala dostatok údajov na to, aby sme objasnili presné patogenetické vzťahy našich pozorovaní, avšak ponúka doposiaľ najväčší súbor pacientov k tejto problematike.

Literatúra

1. DeGroot LJ, Jameson JL. Endocrinology. 5th ed. Philadelphia: Elsevier-Saunders 2005: 309–319.
2. Simon-Holtorf J, Mönig H, Klomp HJ et al. Expression and distribution of prolactin receptor in normal, fibrotic, and cirrhotic human liver. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2006; 114: 584–589.
3. Taffetani S, Glaser S, Francis H et al. Prolactin stimulates the proliferation of normal female cholangiocytes by differential regulation of Ca^{2+} -dependent PKC isoforms. *BMC Physiol* 2007; 7: 6.
4. Soupart A, Buisson L, Prosper F et al. Indirect evidence to suggest that prolactin induces salt retention in cirrhosis. *J Hepatol* 1994; 21: 347–352.
5. Mukherjee S, Kar M, Dutta S. Observation on serum prolactin in hepatic cirrhosis. *J Indian Med Assoc* 1991; 89: 307–308.
6. Ardizzi A, Saglietti G, Grugni G et al. Blood prolactin patterns in hepatic cirrhosis. *Minerva Med* 1994; 85: 511–513.
7. Zietz B, Lock G, Plach B et al. Dysfunction of the hypothalamic-pituitary-glandular axes and relation to Child-Pugh classification in male patients with alcoholic and virus-related cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003; 15: 495–501.
8. Seehofer D, Steinmueller T, Graef KJ et al. Pituitary function test and endocrine status in patient with cirrhosis of the liver before and after hepatic transplantation. *Ann Transplant* 2002; 7: 32–37.
9. Bosetti C, Levi F, Lucchini F et al. Worldwide mortality from cirrhosis: an update to 2002. *J Hepatol* 2007; 46: 827–839.
10. Rodés J, Benhamou JP, Blei AT et al. Textbook of Hepatology. 3rd ed. Oxford: Blackwell Publishing 2007: 1757–1758.
11. Fejfar T, Safka V, Hůlek P et al. MELD score in prediction of early mortality in patients suffering refractory ascites treated by TIPSS. *Vnitř Lék* 2006; 52: 771–776.
12. Bratusch-Marrain P, Björkman O, Waldhäusl W et al. Hepatic disposal of endogenous growth hormone and prolactin in man. *Eur J Clin Invest* 1979; 9: 257–260.

MUDr. Tomáš Koller, Ph.D.

www.nspr.sk

e-mail: koller.tomas@gmail.com

Doručeno do redakcie: 16. 9. 2008

Prijato po recenzi: 21. 12. 2008