

## نقش متابولیکی هورمون پرولاکتین در عملکرد باروری زنان و مردان: یک مرور نقلی

دکتر مرضیه ساعی قره ناز<sup>۱</sup>، دکتر ویدا قاسمی<sup>۲</sup>، شباهنگ امیرشکاری<sup>۱</sup>، دکتر فهیمه رضانی تهرانی<sup>۱</sup>

۱) مرکز تحقیقات اندوکرینولوژی تولیدمثل، پژوهشکده علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران. ۲) دانشگاه علوم پزشکی اسد آباد، اسدآباد، ایران. آدرس مکاتبه با نویسنده مسئول: ولنجک، خیابان یمن، خیابان شهید اعرابی، پلاک ۲۲، کدپستی ۱۹۸۵۷۱۷۴۱۳، مرکز تحقیقات اندوکرینولوژی تولیدمثل دکتر فهیمه رضانی تهرانی؛

e-mail: [ramezani@endocrine.ac.ir](mailto:ramezani@endocrine.ac.ir)

### چکیده

شواهد نشان می‌دهد که پرولاکتین و اختلالات متابولیکی نقش مهمی در پاتوفیزیولوژی اختلالات باروری زنان و مردان دارند. این مطالعه به جمع‌بندی مطالعات موجود در این زمینه پرداخته است. در این مطالعه مرور نقلی، مراحل تدوین بر اساس چک لیست سانرا و جستجو بدون اعمال محدودیت زمانی تا ژانویه سال ۲۰۲۳ با استفاده از واژگان کلیدی مرتبط در پایگاه‌های اطلاعاتی پاب مد، وب آو ساینس، گوگل اسکولار، پایگاه مرکز اطلاعات جامع دانشگاهی و بانک اطلاعات نشریات کشور انجام شد. تمامی مقالات انگلیسی و فارسی مرتبط باهدف مطالعه استخراج و مورد ارزیابی قرار گرفتند. جمع‌بندی شواهد موجود حاکی از آن بود که سطوح پرولاکتین نسبتاً بالا، در محدوده فیزیولوژیک، می‌تواند برای متابولیسم مفید است. پرولاکتین نقش مهمی در تنظیم عملکرد مجموعه متابولیک و باروری مردان و زنان دارد. اختلال در تنظیم این هورمون؛ مانند هیپرپرولاکتینمی، سبب طیف وسیعی از اختلالات متابولیک؛ مانند مقاومت به انسولین و عدم تحمل گلوکز، اختلالات منجر به ناباروری؛ مانند عدم تخمک‌گذاری و نقص در ترشح گنادوتروپین‌ها و اختلال عملکرد جنسی در زنان و مردان می‌شود. از طرفی سطوح سرکوب‌شده پرولاکتین نیز می‌تواند عملکرد دستگاه باروری و متابولیک را مختل کند. بنابراین تعامل پیچیده بین پرولاکتین و شاخص‌های متابولیک، نقش مهمی در سلامت متابولیک و باوری ایفا می‌کند. سطح بهینه پرولاکتین که بیانگر سلامت متابولیک و باروری در هر دو جنس باشد هنوز مشخص نیست. مطالعات آینده‌نگر برای تعیین عوامل تعیین‌کننده نقش متابولیکی پرولاکتین در باروری ضروری می‌باشد.

### واژگان کلیدی: پرولاکتین، باروری، سندرم متابولیک، دیابت، تولیدمثل

دریافت مقاله: ۱۴۰۲/۲/۱۱ - دریافت اصلاحیه: ۱۴۰۲/۴/۱۱ - پذیرش مقاله: ۱۴۰۲/۵/۱۸

### مقدمه

پستانی، تخمدان، دسیدوا<sup>iii</sup> و بافت‌های ایمنی سنتز و ترشح می‌شود.<sup>۱،۲</sup>

پرولاکتین از طریق یک محل اتصال به گیرنده خود متصل می‌شود و یک مجموعه غیرفعال تشکیل می‌دهد که پرولاکتین را برای برقراری اتصال دوم آماده می‌سازد و در نتیجه یک مجموعه سه تایی<sup>iv</sup> شکل می‌گیرد. این سازوکار

پرولاکتین<sup>i</sup> (PRL) از جمله هورمون‌های پلی‌پپتیدی مهم و عضوی از خانواده سیتوکین‌های بلند زنجیره می‌باشد که عمدتاً توسط سلول‌های لاکتوتروف<sup>ii</sup> غده هیپوفیز قدامی و همچنین توسط بافت‌های خارج از هیپوفیز، مانند غده

iii-Decidua

iv-Trimeric Complex

i-Prolactin

ii-Lactotropic cell

آبشاری از رویدادهای درون‌سلولی را فعال می‌کند که واسطه انتقال پیام پرولاکتین هستند.<sup>۲</sup>

پرولاکتین سلول‌های هدف را از طریق تعامل با یک جفت گیرنده سیتوکین نوع ۱،<sup>۱</sup> واقع در غشای پلاسمایی سلول‌های هدف فعال می‌کند.<sup>۴</sup> با توجه به این‌که این هورمون دارای طیف گسترده‌ای از بافت‌های هدف، از جمله غده پستانی، پروستات، تخمدان، سلول‌های سیستم ایمنی، سلول‌های چربی، کبد می‌باشد، لذا هورمون به صورت چندمنظوره عمل می‌کند و وظایف متعددی در بدن انجام می‌دهد. عملکرد پرولاکتین ارتباط نزدیکی با هورمون رشد<sup>ii</sup> (GH)، لاکتوژن جفتی<sup>iii</sup> (PL) و استروئیدها دارد.<sup>۴،۵</sup>

در مغز، پرولاکتین به عنوان یک نوروپپتید برای ترویج پاسخ‌های فیزیولوژیکی مربوط به تولیدمثل، سازگاری با استرس، عصب‌زایی و محافظت عصبی عمل می‌کند.<sup>۲</sup> هم‌چنین پرولاکتین با تنظیم آنزیم‌های کلیدی و انتقال‌دهنده‌هایی که با متابولیسم گلوکز و لیپید در چندین اندام هدف مرتبط هستند، بر هومئوستاز متابولیک تأثیر می‌گذارد. پرولاکتین در غده پستانی تولید پروتئین شیر، لاکتوز و لیپیدها را افزایش می‌دهد. در بافت چربی نیز، به‌طور کلی ذخیره چربی و آزادسازی آدیپوکین را سرکوب می‌کند. حمایت از رشد جزایر پانکراس، تحریک ترشح انسولین و افزایش تولید سیترات در پروستات از دیگر عملکردهای پرولاکتین می‌باشد.<sup>۵</sup> این عملکردهای مختلف پرولاکتین، به دلیل بیان گیرنده پرولاکتین در بافت‌ها و سلول‌های مختلف؛ مانند سلول‌های لنفاوی، آندومتر، پروستات و سلول‌های چربی می‌باشد.<sup>۶-۸</sup>

اخیراً محققان پرولاکتین را به عنوان یک هورمون متابولیک در نظر می‌گیرند و گزارش‌ها حاکی از آن می‌باشد که نقش فیزیولوژیکی این هورمون تنظیم متابولیسم بدن می‌باشد و لذا تولید بیش از حد آن ممکن است منجر به افزایش بروز اختلال در نوسانات روزانه سطح گلوکز، انسولین و لیپید شود. بر اساس شاهد به دست آمده؛ خطر بروز سندرم متابولیک در حدود یک سوم بیماران مبتلابه هیپرپرولاکتینمی را تهدید می‌کند، علاوه بر این افزایش آن می‌تواند موجب پرخوری و چاقی شود.<sup>۱</sup> نکته جالب توجه همراهی اختلال در سطوح پرولاکتین؛ به صورت افزایشی یا کاهششی، با اختلالات

متابولیکی می‌تواند همراه باشد.<sup>۷</sup> در واقع تغییر سطوح پرولاکتین با ایجاد تغییر در متابولیسم و هم‌چنین ترکیب بدن سبب افزایش احتمال ابتلای فرد به دیابت و بیماری‌های قلبی-عروقی می‌گردد.<sup>۸</sup> اگرچه تحقیقات قبلی در مورد اثرات بالقوه پرولاکتین در دیابت نوع ۲ و عوارض آن محدود است، مطالعات تجربی موجود نشان می‌دهد که پرولاکتین از طریق تاثیر بر تنظیم متابولیک بافت چربی، توسعه و رشد سلول‌های بتای پانکراس، مقاومت به انسولین<sup>iv</sup> (IR) و متابولیسم لیپید در بروز نوع ۲ دیابت موثر است. هم‌چنین توانایی پرولاکتین برای تحریک انسولین و سرکوب آدیپونکتین، هم‌چنین آزادسازی اینترلوکین ۶، نقش بالقوه‌ای در بروز مقاومت به انسولین ایفا می‌کند.<sup>۹-۱۲</sup>

مطالعه‌ای در سال ۲۰۱۶ نشان داد که موش‌های فاقد گیرنده پرولاکتین در سلول‌های بتای پانکراس، ویژگی‌های بارز دیابت شیرین بارداری را نشان داده‌اند. نتایج این مطالعات به تعیین نقش مهم این گیرنده برای تعدیل بیان ژن‌های لازم برای تکثیر سلول‌های بتای پانکراس در دوران بارداری کمک کرده است.<sup>۱۳،۱۴</sup>

پرولاکتین در سراسر زندگی در گردش خون انسان وجود دارد. سطوح قابل‌مقایسه آن در مردان و زنان، نقشی فراتر از تنظیم دستگاه تولیدمثل را برای پرولاکتین در فیزیولوژی بدن پیشنهاد می‌کند. پرولاکتین وضعیت متابولیک فرد را تنظیم می‌کند و در صورت بروز چالش‌های متابولیک، فیزیولوژیک و بیماری‌زایی، سطح آن به عنوان بخشی از یک پاسخ هومورنی افزایش می‌یابد و به ارگان‌های بدن اجازه می‌دهد تا به اندازه کافی با چنین نیازهایی سازگار شوند. از سوی دیگر، ناتوانی در افزایش سطح پرولاکتین در شرایط چالش‌برانگیز، بیماری‌های متابولیک را تشدید می‌کند و نتایج فیزیولوژیک را تغییر می‌دهد.<sup>۱۵</sup> تاکنون اثرات سودمند

پرولاکتین در مقادیر بالای محدود طبیعی در گردش خون، در تنظیم متابولیک و باروری افراد نشان داده شده است.<sup>۱۸،۱۹</sup> شواهد امروزی حاکی از آن است که اختلالات متابولیک و باروری در جهان رو به افزایش می‌باشد.<sup>۲۰-۲۲</sup> مطالعه هورمون پرولاکتین به عنوان عاملی که در بروز اختلالات باروری و اختلالات متابولیک نقش دارد و گیرنده‌های آن نیز احتمالاً در مسیر بیماری‌زایی اختلالات متابولیک و ناباروری نقش دارند، می‌تواند در نوآوری مربوط به درمان این

i-Single-transmembrane (TM) Domain

ii-Growth Hormone

iii-Placental Lactogen

iv-Insulin Resistance

v-Interleukin 6 (IL-6)

هورمون، نقش اساسی در متابولیسم و هم‌چنین در تنظیم دستگاه ایمنی و عملکرد پانکراس دارد. پرولاکتین نقش‌های مرتبط دیگری را نیز ایفا می‌کند که تعدیل تمایلات جنسی در سطح دستگاه عصبی مرکزی از آن جمله است.<sup>۱۸</sup>

#### ۱- نقش متابولیکی هورمون پرولاکتین در بارداری

پرولاکتین از طریق تأثیرگذاری بر بلوغ تخمک‌ها و قابلیت لقاح، تشکیل جسم زرد و بقای اولیه، بهبود توانایی لانه‌گزینی پلاستوسیسیت، ایجاد تغییرات متناسب با بارداری و پذیرش آندومتر در باروری زنان نقش ایفا می‌کند. هم‌چنین، به‌عنوان یک عامل حمایت‌کننده برای بقای اسپرم‌های کم‌تحرک نیز عمل می‌کند.<sup>۱۹</sup> الگوی ترشح پرولاکتین در طول تولیدمثل در زنان متفاوت است.<sup>۲۰-۲۷</sup>

پرولاکتین می‌تواند یک تنظیم‌کننده مهم متابولیسمی در دوره قبل از لانه‌گزینی و بلوغ تخمک باشد.<sup>۲۰</sup> حداقل سه سازگاری در بدن مادر رخ می‌دهد تا اطمینان حاصل شود که سطوح بالای پرولاکتین در طول بارداری و شیردهی، جهت تطابق متابولیکی، وجود دارد. اول، سطوح بالایی از فعال‌سازی گیرنده‌های پرولاکتین در نیمه دوم بارداری فراهم می‌شود. دوم، مسیرهای بازخورد منفی که معمولاً ترشح پرولاکتین را محدود می‌کنند، از طریق تعامل هورمونی پیچیده بین استروئیدهای تخمدانی و انتقال پیام پرولاکتین خاموش می‌شوند. در نهایت، پس از تولد، مکیدن پستان مادر توسط شیرخوار، محرک قدرتمندی برای ترشح پرولاکتین در بدن مادر می‌باشد. لذا با مکیدن نوزاد، و از طریق تعامل هورمونی پیچیده بین استروئیدهای تخمدانی و انتقال پیام پرولاکتین، هیپرپرولاکتینمی در طول شیردهی حفظ می‌شود.<sup>۲۱</sup> در واقع در طول دوره بارداری، هم‌زمان با افزایش تقاضا برای انسولین برای تحریک تکثیر سلول‌های بتا، تولید و ترشح انسولین، میزان ترشح پرولاکتین مادر نیز افزایش می‌یابد تا با رشد جنین و هم‌چنین افزایش قابل توجه مقاومت به انسولین سازگار شود. بنابراین ترشح پرولاکتین برای تحمل گلوکز در حالت طبیعی ضروری می‌باشد.<sup>۲۲،۲۳</sup> بالا بودن سطوح پرولاکتین به صورت مزمن می‌تواند باروری را سرکوب کرده و باعث ایجاد هیپرفاژی<sup>vii</sup> (احساس گرسنگی شدید) شود. بنابراین بالا بودن سطح ترشح پرولاکتین در دوران بارداری و شیردهی زمینه افزایش مصرف غذا و سرکوب باروری را فراهم می‌کند.<sup>۲۴</sup>

اختلالات موثر باشد.<sup>۱۶</sup> لذا با توجه به این که سازوکارهای مرتبط با نقش متابولیکی پرولاکتین در سلامت دستگاه باروری زنان و مردان تاکنون به‌صورت شفاف بیان نشده است، این مطالعه با هدف جمع‌بندی مطالعات موجود در این زمینه انجام شد.

## روش جستجو و انتخاب مقالات

این مطالعه مرور نقلی با هدف تعیین نقش متابولیک هورمون پرولاکتین در عملکرد باروری زنان و مردان انجام شد. مراحل تدوین این مطالعه مرور نقلی بر اساس چک لیست سانرا<sup>i</sup> تکمیل گردید.<sup>۱۷</sup> در این مطالعه مروری، جستجو با اعمال محدودیت زبان انگلیسی و فارسی و بدون اعمال محدودیت زمانی تا ژانویه سال ۲۰۲۳ با استفاده از واژگان کلیدی مرتبط در پایگاه‌های اطلاعاتی پاب‌مد<sup>ii</sup>، وب‌آو‌ساینس<sup>iii</sup>، گوگل اسکالار<sup>iv</sup>، پایگاه مرکز اطلاعات جامع دانشگاهی<sup>v</sup>، بانک اطلاعات نشریات کشور<sup>vi</sup> انجام شد.

معیارهای ورود مطالعات شامل مطالعات از نوع مشاهده‌ای، مروری و مقالاتی که مطالب متناسب با اهداف این مطالعه مروری را ارائه کرده باشند بود. مقالات حاوی مطالب تکراری و یا مقالاتی که مطالبی خارج از اهداف این مطالعه ارائه کرده باشند از مطالعه خارج شدند. جهت جامعیت جستجو فهرست منابع مورد استفاده در مقالات موردبررسی قرار گرفت.

## یافته‌ها

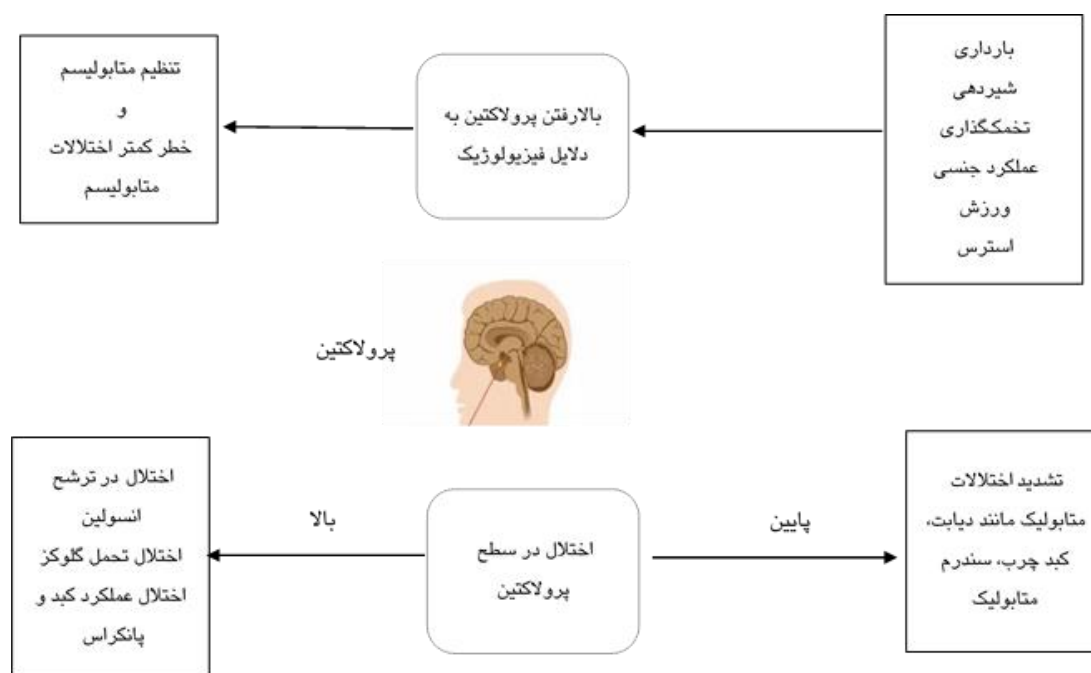
در این مطالعه مقالات استخراج شده از روند جستجوی مقالات در قالب دسته‌بندی موضوعی زیر مورد بحث و بررسی قرار گرفتند. شکل ۱، نقش تعاملی هورمون پرولاکتین در اختلالات متابولیک و عملکرد باروری زنان و مردان را نشان می‌دهد.

- پرولاکتین، اختلالات متابولیک و دستگاه باروری زنان

هورمون پرولاکتین در پاسخ به محرک‌های غذایی، درمان با استروژن، بارداری، تخمک‌گذاری و شیردهی توسط غده هیپوفیز به‌صورت ضربانی ترشح می‌شود. این

i-SANRA  
ii-Pubmed  
iii-Web Of Science  
iv-Google Scholar  
v-Scientific Information Database  
vi-Magiran

vii-Hyperphagia



شکل ۱- نقش تعاملی هورمون پرولاکتین در اختلالات متابولیک و عملکرد باروری زنان و مردان

## ۲- نقش متابولیسی هورمون پرولاکتین در طول چرخه قاعدگی

مطالعات نشان می‌دهند که تغییرات غیر فراگیر در سطح پرولاکتین در طول چرخه قاعدگی اتفاق می‌افتد که بالاترین سطح آن در طول دوره تخمک‌گذاری یا مرحله لوتئال دیده شده است. لذا میانگین سطح پرولاکتین در مراحل تخمک‌گذاری و لوتئال به‌طور قابل‌توجهی بالاتر از فاز فولیکولی می‌باشد.<sup>۲۵،۲۶</sup> این در حالی است که متابولیسم بدن در طول فازهای مختلف چرخه قاعدگی تغییر می‌کند. این تغییرات به گونه‌ای است که میزان دریافت انرژی در فاز لوتئال در زنان افزایش می‌یابد به‌طوری‌که میزان اشتهای افراد نیز تحت تأثیر قرار می‌گیرد.<sup>۲۶-۲۸</sup> اختلال در مسیر هورمون‌ها و مقاومت به انسولین باعث اختلال بیمارگونه در متابولیسم دوران قاعدگی شده و می‌تواند با چاقی و اختلال باوری همراه باشد.<sup>۲۷</sup> به این ترتیب پرولاکتین از طریق تعامل با هورمون‌های جنسی در طول چرخه قاعدگی می‌تواند نقش متابولیسی ایفا کند و هرگونه اختلال در ایفای این نقش می‌تواند با اختلال باروری و متابولیسی همراه باشد.

## ۳- سطوح بیماری‌زای پرولاکتین، اختلالات متابولیک و اختلالات تولیدمثل در زنان

هیپروپرولاکتینمی اختلال نادری می‌باشد که می‌تواند به دلیل مشکلات مرتبط به هیپوفیز نظیر بیماری‌های سندرمی، جراحی، ایجاد تومور، عفونت، مصرف داروها (آگونیست‌های دوپامین)، یا به صورت نهم‌زاداً ایجاد شود.<sup>۳</sup> هیپروپرولاکتینمی هم چنین می‌تواند از علل فیزیولوژیک؛ نظیر بارداری، شیردهی، عملکرد جنسی، ورزش، خواب، استرس و یا تخمک‌گذاری نیز ناشی شود. به عنوان شایع‌ترین اختلال عملکرد محور هیپوتالاموس-هیپوفیز، هیپروپرولاکتینمی بیشتر در زنان رخ می‌دهد. شیوع هیپروپرولاکتینمی از ۰/۴٪ در جمعیت بزرگسالان تا ۹-۱۷٪ در زنان مبتلا به بیماری‌های باروری متغیر است. هیپروپرولاکتینمی با پدیده مقاومت به انسولین همراه است که امروزه یک مشکل بالینی قابل توجهی است. شیوع IR به‌ویژه در کشورهای در حال توسعه و در جمعیت‌های جوان‌تر در حال افزایش است و تخمین زده شده است که شیوع آن از ۲۰ تا ۴۰ درصد در جمعیت‌های مختلف متغیر است.<sup>۲۸،۲۹</sup>

بروز هیپروپرولاکتینمی می‌تواند با ناباروری زنان و مردان و ناتوانی جنسی همراه می‌باشد.<sup>۳۰</sup> هم‌چنین گزارش شده است زنانی که تحت درمان روش‌های کمک باروری

و نوسانات روزانه گلوکز با افزایش پرولاکتین مرتبط است. پرولاکتین باعث تحریک ترشح انسولین و تکثیر سلول‌های بتا می‌شود و به‌نوبه خود بیان بیش‌ازحد پرولاکتین در سلول‌های بتای باعث افزایش ترشح انسولین و تکثیر سلول‌های بتا می‌شود. مشخص شده است که پرولاکتین بیش‌ازحد باعث اختلال در روند طبیعی نوسانات روزانه گلوکز در بدن می‌شود، زیرا تحمل گلوکز را کاهش می‌دهد و باعث ایجاد مقاومت به انسولین در بیماران چاق و غیر چاق می‌شود. سلول‌های بتای پانکراس و سلول‌های چربی به‌طور گسترده گیرنده‌های دوپامین نوع ۲ را بیان می‌کنند و محتمل است که دوپامین نقش کلیدی به‌عنوان تعدیل‌کننده عملکرد انسولین و چربی داشته باشد.<sup>۳۷</sup> اما نتایج یک مطالعه مبتنی بر جمعیت نشان داد که سطح پرولاکتین ارتباط معکوسی با شیوع دیابت نوع دوم در زنان دارد.<sup>۳۸</sup> نتایج مطالعه ژانگ<sup>۳۹</sup> و همکاران (۲۰۲۲) که اخیراً چاپ شده است نشان داد که زنانی که قبلاً سابقه دیابت بارداری داشتند، کاهش پرولاکتین با افزایش خطر ابتلا به دیابت نوع دوم در آینده همراه بود و در زنانی که در طول دوره پیگیری ۱۰ ساله نرموگلیسمی را حفظ کردند، پرولاکتین بالاتر در ابتدا با میزان بالاتر حساسیت به انسولین و کلسترول لیپوپروتئین با چگالی بالا و شاخص توده بدنی پایین و لپتین کمتر همراه بود و به‌طور کلی پرولاکتین در گردش پایین به‌شدت با پروفایل لیپیدی پرخطر دیابت نوع دوم مرتبط بود.<sup>۳۹</sup>

پرولاکتین اثرات زیست‌شناختی مستقیم بر پاتوفیزیولوژی رحم دارد. پرولاکتین در بیماری‌زایی عوارض بدخیم، پیش بدخیم و خوش خیم رحم نقش دارد. به‌طور مثال می‌تواند اثر مستقیم بر تومورزایی دهانه رحم و آندومتر داشته باشد و تکثیر سلولی در میوماتوز<sup>۴۰</sup> را ترویج کند. این اثرات پرولاکتین وابسته به مقدار هستند و غلظت‌های پایین موجب رشد و تکثیر سلول‌های عضلات صاف رحم و غلظت‌های بالا موجب سرکوب آن می‌شود. از طرفی دیگر سطح سرمی پرولاکتین در بیماران مبتلا به سرطان دهانه رحم و آندومتر افزایش می‌یابد، به‌طوری‌که به‌عنوان یک نشانگر زیستی برای تشخیص بیماری‌های بدخیم رحم پیشنهاد می‌شود. به‌طریق مشابه، هیپرپرولاکتینمی معمولاً در اندومتریوز مشاهده می‌شود و تأثیر منفی بر باروری و میزان بارداری در زنان مبتلا به این بیماری دارد. افزایش

هستند، ممکن است هیپرپرولاکتینمی گذرا را تجربه کنند.<sup>۴۱</sup> بیماران مبتلا به هیپرپرولاکتینمی اختلالات تولیدمثلی متغیری دارند و تا ۲۰ درصد آمنوره ثانویه در زنان به علت هیپرپرولاکتینمی می‌باشد. علاوه بر آمنوره، عدم تخمک‌گذاری، کاهش میل جنسی، اختلال در رسیدن به حداکثر هیجان جنسی، گالاکتوره<sup>۴۲</sup>، ناباروری و هیپوگنادیسم در زنان مبتلا مشاهده می‌شود. تفاوت در بروز اختلالات باروری در افراد مبتلا به اختلال در سطح پرولاکتین می‌تواند ناشی از جهش‌های هتروزیگوت در گیرنده‌های پرولاکتین باشد<sup>۱۶،۳۰،۳۱</sup> پرولاکتین هم‌چنین اثر مهاری مستقیم بر تخمدان‌ها دارد و منجر به کاهش تولید استروژن می‌شود.<sup>۳۲</sup> نارسایی فاز لوتئال عامل ۳ تا ۱۰ درصد موارد ناباروری می‌باشد و هیپرپرولاکتینمی در دو سوم بیماران مبتلا به نقص فاز لوتئال<sup>۳۳</sup> گزارش شده است. نقص فاز لوتئال منجر به آسیب آندومتر و اختلال لانه‌گزینی جنین می‌شود که علت شایع ناباروری در هیپرپرولاکتینمی است.<sup>۳۲</sup>

محتمل‌ترین مکانیسمی که توسط آن پرولاکتین سرم بالا می‌رود و باعث ایجاد اختلال قاعدگی می‌شود، مهار تولید هورمون آزادکننده گنادوتروپین<sup>۳۴</sup> است. با این حال، از دست دادن بازخورد مثبت استروژن در ترشح گنادوتروپین و تداخل پرولاکتین با رشد فولیکولی و یا تولید پروژسترون نیز پیشنهاد شده است.<sup>۳۰</sup> در واقع تنظیم ترشح پرولاکتین از طریق اثرات مهاری دوپامین در هیپوتالاموس انجام می‌شود. در حیوانات و انسان، ترشح بیش‌ازحد پرولاکتین منجر به مهار ترشح هورمون آزادکننده گنادوتروپین می‌شود.<sup>۳۲</sup>

ارتباط هورمون پرولاکتین با شاخص‌های متابولیک بیشتر در مطالعاتی گزارش شده است.<sup>۳۳</sup> اگرچه پرولاکتین به‌عنوان یک هورمون افزایش‌دهنده چربی شناخته شده نیست اما برخی شواهد حاکی از آن است که پرولاکتین با تجمع چربی، به‌ویژه در زنان، همراه می‌باشد.<sup>۳۴</sup> علاوه بر این در یک مطالعه مروری گزارش شده است که سطوح پایین پرولاکتین با اختلال در چربی احشایی و مقاومت به انسولین مرتبط می‌باشد.<sup>۳۵</sup> بر اساس شواهد موجود، هیپرپرولاکتینمی پایدار به‌عنوان یک عامل چاقی و یک عامل بالقوه در ایجاد اختلالات متابولیکی؛ نظیر دیس‌لیپیدمی و مقاومت به انسولین عمل می‌کند.<sup>۳۶</sup> از طرفی دیگر، بیماری‌زایی چاقی و

i-Galactorrhea

ii-Luteal Phase Defect

iii-Gonadotropin-releasing Hormone

iv-Zhang

v-Uterine myomatosis

همکاران (۲۰۲۱) به نقش بیماری‌زای پرولاکتین در اختلال عملکرد جنسی زنان اشاره کرده‌اند. در این مطالعه اشاره شده است که پرولاکتین ممکن است از طریق مسیرهای مختلف با ایجاد اختلال در دستگاه باروری و اختلال متابولیسمی، زمینه اختلال عملکرد جنسی در زنان را فراهم کند.<sup>۱۸</sup>

#### پرولاکتین، اختلالات متابولیک و دستگاه باروری مردان

۱- نقش متابولیسمی هورمون پرولاکتین در باروری مردان  
نقش متابولیسمی پرولاکتین در سیستم باروری مردان به‌طور کامل شناخته‌نشده است. شواهد موجود حاکی از این می‌باشد که سطح هورمون جنسی تستوسترون نقش تعیین‌کننده در میزان ترشح پرولاکتین در مردان دارد. هرمانس<sup>iii</sup> و همکاران (۱۹۸۱) نقش مهم پرولاکتین در سیستم باروری مردان برجسته کردند. در این مطالعه نشان داده شد که پرولاکتین در بیضه‌ها در اسپرماتوژنز و استروئیدوژنز نقش ایفا می‌کند. هم‌چنین پرولاکتین نقش متابولیسمی خود را در سیستم باروری مردان با تنظیم تولید مایع منی انجام می‌دهد.<sup>۱۹</sup> پرولاکتین نه تنها در انتقال، ذخیره و بقای اسپرم نقش دارد، بلکه نقش مهمی در متابولیسم انرژی اسپرم انسان ایفا می‌کند.<sup>۲۰</sup> در واقع پرولاکتین با تنظیم سطوح گیرنده هورمونی اندام‌های جنسی و با تسهیل فرآیندهای بیوشیمیایی اسپرم، در کنترل تولیدمثل مردان نقش ایفا می‌کند.<sup>۲۱</sup> هم‌چنین میزان پرولاکتین حدود یک ساعت پس از رسیدن به حداکثر هیجان جنسی به میزان حداکثر می‌رسد که از نظر بیولوژیکی این افزایش نقش مهمی در کنترل میل جنسی و پس از آن در تنظیم تولید هورمون‌های جنسی، افزایش تبدیل اسپرماتوسیت به اسپرماتید، افزایش متابولیسم انرژی در اسپرم و در نهایت بهبود تولیدمثل مردان ایفا می‌کند.<sup>۲۲</sup>

#### سطوح بیماری‌زای پرولاکتین، اختلالات متابولیک و اختلالات تولیدمثل در مردان

سطوح بیماری‌زای پرولاکتین در مردان نیز از طریق سازوکارهای مختلف با اختلالات متابولیک و اختلال باروری مرتبط می‌باشد. در مردان، افزایش پرولاکتین باعث ایجاد هیپوگنادیسم، کاهش میل جنسی، کاهش حجم انزال، لیگواسپریمی، کاهش ترشح هورمون آزادکننده گنادوتروپین، کاهش سطح تستوسترون و در نهایت باعث اختلال نعوظ

سطح پرولاکتین هم‌چنین مقاومت عروقی رحم و پرفیوژن را تغییر می‌دهد، بنابراین باروری زنان را بیشتر مختل می‌کند.<sup>۲۳، ۲۴</sup> هم‌چنین مبتلایان به برخی اختلالات باروری؛ نظیر سندرم تخمدان پلی‌کیستیک نیز ممکن است هیپرپرولاکتینمی را تجربه نمایند.<sup>۲۵</sup> نتایج یک مطالعه‌ای نشان داده است که سطوح پایین پرولاکتین در محدوده فزیولوژیک می‌تواند با مقاومت به انسولین و اختلال عملکرد سلول‌های بتا در زنان نابارور مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک همراه باشد.<sup>۲۶</sup>

در زمینه ارتباط تغییرات سطوح پرولاکتین با اختلالات متابولیسمی در زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک، اوندردال<sup>i</sup> و همکاران برای پاسخ به این سوال که آیا پرولاکتین بارداری و افزایش حجم پستان نشانگر سلامت متابولیک در بارداری و در طولانی مدت در زنان مبتلا به این سندرم هستند یا خیر، مطالعه‌ای ترتیب دادند. نتایج نشان داد که پرولاکتین در هفته ۳۲ حاملگی ارتباطی با سلامت متابولیک ندارد و در پیگیری ۸ ساله؛ زنانی که عدم افزایش حجم پستان را در دوران بارداری گزارش کردند، شاخص توده بدنی، نسبت دور کمر به باسن، ناحیه چربی احشایی، کلسترول تام، فشار خون سیستولیک و دیاستولیک بیشتر بود. در واقع سطح پرولاکتین بالا و افزایش حجم پستان در بارداری با سلامت متابولیک طولانی مدت مطلوب‌تری در زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک مرتبط بود.<sup>۲۷</sup> نتایج مطالعه دیگری که در زنان باردار انجام شده بود نشان داد که سطح پرولاکتین در بارداری با شاخص هموگلوبین گلیکوزیله<sup>ii</sup> (HbA1c) و خطر ابتلا به دیابت بارداری مرتبط می‌باشد. در زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک در ابتدای بارداری سطح پرولاکتین بالاتر بود.<sup>۲۸</sup> در واقع سطوح بالاتر پرولاکتین مرتبط با کاهش تحمل گلوکز در سه ماهه سوم بارداری، نقش مستقل احتمالی پرولاکتین را در بیماری‌زایی دیابت بارداری را نشان می‌دهد.<sup>۲۹</sup> نتایج یک مطالعه فراتحلیل نیز گویای عدم ارتباط میزان پرولاکتین با وضعیت دیابت بارداری نبود لیکن نشان داد که در دوره پس از زایمان، سطح بالای پرولاکتین با کاهش انسولین و عملکرد سلول‌های بتا و افزایش حساسیت به انسولین مرتبط بود.<sup>۳۰</sup>

یکی دیگر از نقش‌های مهم پرولاکتین در دستگاه باروری زنان مربوط به عملکرد جنسی می‌باشد. اخیراً ناپی و

i-Underdal  
ii-Hemoglobin A1c

iii-Hermanns

لوتئینه‌کننده هورمون محرکه فولیکولی<sup>v</sup> (FSH) وجود داشت.<sup>۷۷</sup> در افراد دیابتی ممکن است کاهش حجم مایع منی، کاهش تعداد/تراکم اسپرم همراه با افزایش سطح فروکتوز و گلوکز منی و همچنین کاهش غلظت عنصر روی رخ دهد. این امر می‌تواند ناشی از کاهش هورمون محرکه فولیکولی، هورمون لوتئینه‌کننده و تستوسترون تام<sup>vi</sup> (TT) در این بیماران باشد.<sup>۷۸</sup> این در حالی است که پرولاکتین در تنظیم هورمون‌های نام‌برده و تولید منی می‌تواند نقش داشته باشد. اختلالات جنسی یکی دیگر از اختلالات رایج باروری در مردان است که با سطوح بیماری‌زای پرولاکتین مرتبط می‌باشد. نتایج مطالعات متعددی حاکی از احتمال بالای بروز اختلال نعوظ در مردان با هیپرپرولاکتینمی می‌باشد.<sup>۷۹</sup> نتایج مطالعه کرونا<sup>vii</sup> و همکاران در میان مردان اروپایی نشان داد که سطوح پرولاکتین با بدتر شدن عملکرد جنسی رابطه معکوس داشت. قوی‌ترین همبستگی بین سطوح پایین‌تر پرولاکتین و کاهش لذت از تجارب رسیدن به حداکثر هیجان جنسی مشاهده شد. پرولاکتین پایین نیز به‌طور منفی با فنوتیپ متابولیک ناسالم و همچنین با سندرم متابولیک همراه بود. علاوه بر این، یک رابطه معکوس بین سطوح پرولاکتین و رویدادهای استرس‌زای زندگی یا علائم افسردگی مشاهده شد.<sup>۸۰</sup> در همین راستا مطالعه‌ای دیگر بروز همزمان اختلالات متابولیک، اختلال عملکرد جنسی و هیپرپرولاکتینمی در افراد مبتلا به شیزوفرنی را گزارش داده است.<sup>۸۱</sup>

## بحث

در میان بسیاری از عملکردهای نسبت داده‌شده به پرولاکتین، دخالت آن در تولیدمثل به بهترین وجه مشخص شده است. شواهد موجود نشان می‌دهد که پرولاکتین در عملکردهای متعددی در بدن؛ از جمله متابولیسم و هومئوستاز انرژی نقش دارد.<sup>۷۲</sup> هم‌چنین پرولاکتین به تأمین مقدار مناسب انرژی برای حمایت از مادر و جنین/فرزند در دوران بارداری و شیردهی کمک می‌کند، اما نقش هومئوستاتیکی نیز دارد. افزایش سطح پرولاکتین به سطوح بیماری‌زا و هم‌چنین کاهش آن، متابولیسم و ترکیب بدن را در هر دو جنس مختل می‌کند و خطر ابتلا به دیابت و حوادث قلبی عروقی را افزایش می‌دهد. از این‌رو توصیه شده است

می‌شود.<sup>۸۲</sup> در واقع در مردان هایپرپرولاکتینمی آزادسازی ضربان‌دار هورمون لوتئینه‌کننده<sup>i</sup> (LH) را مختل می‌کند که منجر به کاهش ترشح تستوسترون در سرم می‌شود.<sup>۸۳</sup> هم‌چنین، سطوح بالا از پرولاکتین سبب هیپوگنادیسم هیپوگنادوتروپیک<sup>ii</sup> می‌شود که ممکن است در مردان سبب اختلال نعوظ، اختلال در باروری، ژنیکوماستی<sup>iii</sup> و به‌ندرت گالاکتوره گردد.<sup>۸۴،۸۵</sup> در این راستا نتایج یک مطالعه نشان داد، میانگین سطوح پرولاکتین و گنادوتروپین سرم در مردان مبتلا به الیگواسپرم و آرواسپرم به‌طور قابل توجهی بالاتر از سطح سرمی پرولاکتین در مردان با تعداد طبیعی اسپرم بود. هم‌چنین در این مطالعه ارتباط معنی‌داری بین پرولاکتین سرم و تحرک اسپرم‌ها مشاهده شد. اسپرم‌زایی ضعیف با بالا رفتن سطح پرولاکتین سرم در بیماران نابارور مرتبط بود.<sup>۸۶</sup> یکی از مهم‌ترین نقش‌های این هورمون تنظیم متابولیسم گلوکز از طریق تحریک ترشح انسولین با گیرنده‌های خاص خود روی سلول‌های بتای جزایر لانگرهانس پانکراس می‌باشد. نتایج مطالعات قبلی نشان داده است که پرولاکتین در محدوده‌ی فیزیولوژیک با خطر کمتر بروز دیابت نوع ۲ در مردان مرتبط است.<sup>۸۷</sup> پرولاکتین بالا در محدوده طبیعی می‌تواند در برابر اختلال هومئوستاز گلوکز نقش محافظتی داشته باشد در حالی که سطوح بیش‌ازحد بالای پرولاکتین باعث تشدید مقاومت به انسولین و اختلال در ظرفیت ترشح انسولین می‌شود.<sup>۸۸،۸۹</sup> ترکسان<sup>iv</sup> و همکاران (۲۰۱۶) در مطالعه خود دریافتند که در مردان، افزایش ۵ میلی‌گرم در دسی‌لیتر در پرولاکتین با افزایش احتمال ابتلا به فشارخون بالا و دیابت ارتباط دارد.<sup>۹۰</sup> این در حالی است که بروز دیابت و فشارخون در مردان نیز ممکن است با بروز اختلالات باروری و جنسی همراه باشد.<sup>۹۱،۹۲</sup> از طرفی دیگر نتایج تعدادی از مطالعات نشان می‌دهد در افراد مبتلا به دیابت، میزان پرولاکتین افزایش می‌یابد.<sup>۹۳-۹۵</sup> اما نتیجه یک مطالعه کوهورت مبتنی بر جامعه در مقیاس بزرگ با پی‌گیری طولانی‌مدت، ارتباط معنی‌داری بین میزان بروز دیابت نوع ۲ و پرولاکتین سرم در محدوده فیزیولوژیک در میان مردان مسن نشان نداد؛ در عین حال ارتباط مثبت معناداری بین نسبت پرولاکتین و نسبت هورمون

i-Luteinizing Hormone

ii-Hypogonadotropic Hypogonadism (HH)

iii-Gynecomastia

iv-Therkelsen

v-Follicle-stimulating Hormone (FSH)

vi-Total Testosterone

vii-Corona

دادن میل جنسی، ناتوانی جنسی، ناباروری، ژنیکوماستی، گالاکتوره و آترواسکلروز هستند.<sup>۷۸،۷۹</sup>

هیپرپرولاکتینمی مزمن منجر به بروز تغییرات در سایر محورهای غدد درون‌ریز نیز می‌شود. به‌طور خاص می‌تواند به اختلال در عملکرد غدد جنسی و سپس به کم‌کاری تیروئید اشاره کرد. در واقع، کاهش سطح استروژن، تستوسترون یا هورمون تیروئید در گردش، خطر افزایش وزن و دیس‌لیپیدی را افزایش می‌دهد. بنابراین، کاملاً محتمل است که برخی از اثرات بر انرژی و هومئوستاز متابولیک ناشی از سطوح بالای پرولاکتین مزمن ثانویه به تغییرات در سایر بخش‌های غدد درون‌ریز باشد.<sup>۳۶</sup>

هیپرپرولاکتینمی باعث طیف وسیعی از اثرات متابولیک نامطلوب می‌شود، اما سطوح سرکوب‌شده پرولاکتین نیز می‌تواند خطر اختلال قلبی-متابولیک را افزایش دهد. پیشنهاد می‌شود که ممکن است یک "بازه طلایی" وجود داشته باشد که در آن سطح پرولاکتین بسیار طبیعی با سلامت متابولیک بهینه مرتبط است. با این حال، محدوده پرولاکتین در مطالعات مختلف متغیر است. در حالی که برخی از مطالعات بهبود شاخص توده بدنی، لیپوپروتئین با چگالی پایین و ارزیابی مدل هومئوستاتیک مقاومت به انسولین<sup>iv</sup> (HOMA-IR) را پس از درمان طبیعی کننده پرولاکتین نشان می‌دهند، مطالعات آینده‌نگر برای تعیین دقیق‌تر سطح پرولاکتین برای سلامت متابولیک و همچنین نقش داروهای کاهش‌دهنده و تقویت‌کننده پرولاکتین موردنیاز است.<sup>۸۰</sup> تا با نقش مختل‌کننده متابولیسم پرولاکتین در باروری زنان و مردان مقابله شود.

### نتیجه‌گیری

تعامل پیچیده بین پرولاکتین و شاخص‌های متابولیک بدن می‌تواند نقش مهمی در سلامت متابولیک و باروری سطح بهینه پرولاکتین که بیانگر سلامت متابولیک و باروری در هر دو جنس باشد هنوز مشخص نیست. مطالعات آینده‌نگر مبتنی بر جمعیت برای تعیین عوامل تعیین‌کننده نقش متابولیسم پرولاکتین در سیستم باروری ضروری می‌باشد.

سپاس‌گزاری: این مطالعه با حمایت مالی پژوهشکده علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی اجرا گردید. (شماره گرنت: ۳۰۳۷۹-۴)

تعارض منافع: نویسندگان اعلام می‌دارند که هیچ‌گونه تضاد منافعی در پژوهش حاضر وجود ندارد.

در طول درمان با آگونیست‌های دوپامین برای پرولاکتینمی، باید تا حد امکان از هیپوپرولاکتینمی اجتناب شود. بیماران مبتلا به هیپوپرولاکتینمی، مانند بیماران مبتلا به هیپرپرولاکتینمی، نیازمند ارزیابی متابولیک دقیق هستند.<sup>۷۲</sup> نقش پرولاکتین در حمایت از هومئوستاز متابولیک توسط مطالعات پیش‌بالینی و بالینی متعدد مورد بررسی قرار گرفته است. خلاف پیامدهای منفی مرتبط با سطوح پرولاکتین بسیار بالا (< ۱۰۰ میکروگرم در لیتر) و بسیار کم (> ۷ میکروگرم در لیتر)، سطوح پرولاکتین نسبتاً بالا، در محدوده فیزیولوژیک، برای متابولیسم مفید است و به‌عنوان "سطح سازگاری هومیوستاتیک پرولاکتین"<sup>iii</sup> تعریف شده است. این وضعیت، در انسان با کاهش شیوع مقاومت به انسولین، کبد چرب، عدم تحمل گلوکز، سندرم متابولیک و کاهش هیپرتروفی سلول‌های چربی و محافظت در برابر ابتلا به دیابت نوع ۲ همراه است.<sup>۱۰</sup> روشن است که در صورت کاهش احتمال بروز اختلالات متابولیکی، خطر اختلالات باروری نیز کاهش خواهد یافت.

پرولاکتین می‌تواند به‌عنوان پیش‌بینی‌کننده مستقل وضعیت متابولیک سالم در افراد چاق در نظر گرفته شود و افزایش پرولاکتین در گردش ممکن است یک پاسخ جبرانی برای متابولیسم انرژی در وضعیت چاقی باشد.<sup>۷۴</sup> شواهد نشان داده است که هیپرپرولاکتینمی با مقاومت به انسولین و با افزایش شاخص توده بدنی و میزان پایین شاخص‌های التهابی مرتبط بود.<sup>۷۵</sup> هیپرپرولاکتینمی می‌تواند با افزایش وزن و ناباروری در هردو جنس همراه باشد و سازوکارهای مرتبط با افزایش وزن در افراد مبتلا به هیپرپرولاکتینمی؛ شامل کاهش تن دوپامینرژیک<sup>ii</sup> و کاهش سطح آدیپونکتین می‌باشد.<sup>۷۶،۷۷</sup> علائم بالینی هیپرپرولاکتینمی در درجه اول مربوط به تولیدمثل است و شامل چرخه‌های قاعدگی فاقد تخم‌گذاری (ناشی از مهار LH و ترشح ضربانی FSH)، اولیگومنوره و آمنوره، ناباروری (به دلیل هیپوگنادیسم هیپوگنادوتروفیک)، گالاکتوره، دیسپارونی<sup>iii</sup>، سندرم پیش از قاعدگی است. لیکن در درجه بعدی هیپرپرولاکتینمی می‌تواند به‌صورت اختلال متابولیک تظاهر کند. در مردان، علائم هیپرپرولاکتینمی شدت کمتری دارند و بنابراین اغلب فقط در مراحل پیشرفته تشخیص داده می‌شود که شامل از دست

i-HomeoFIT-PRL

ii-Dopaminergic Tone

iii-Dyspareunia

iv-Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance



## References

1. Cabrera-Reyes EA, Limón-Morales O, Rivero-Segura NA, Camacho-Arroyo I, Cerbón M. Prolactin function and putative expression in the brain. *Endocrine* 2017; 57: 199-213.
2. Torner L. Actions of Prolactin in the Brain: From Physiological Adaptations to Stress and Neurogenesis to Psychopathology. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2016; 7: 25.
3. Rastrelli G, Corona G, Maggi M. The role of prolactin in andrology: what is new? *Rev Endocr Metab Disord* 2015; 16: 233-48.
4. Brooks CL. Molecular mechanisms of prolactin and its receptor. *Endocr Rev* 2012; 33: 504-25.
5. Ben-Jonathan N, Hugo ER, Brandebourg TD, LaPensee CR. Focus on prolactin as a metabolic hormone. *Trends Endocrinol Metab* 2006; 17: 110-6.
6. Auremma RS, De Alcubierre D, Pirchio R, Pivonello R, Colao A. The effects of hyperprolactinemia and its control on metabolic diseases. *Expert Rev Endocrinol Metab* 2018; 13: 99-106.
7. Kirsch P, Kunadia J, Shah S, Agrawal N. Metabolic effects of prolactin and the role of dopamine agonists: A review. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2022; 13: 1002320.
8. Corona G, Rastrelli G, Comeglio P, Guaraldi F, Mazzatenta D, Sforza A, et al. The metabolic role of prolactin: systematic review, meta-analysis and preclinical considerations. *Expert Rev Endocrinol Metab* 2022; 17: 533-45.
9. Brandebourg T, Hugo E, Ben-Jonathan N. Adipocyte prolactin: regulation of release and putative functions. *Diabetes Obes Metab* 2007; 9: 464-76.
10. Prasad H, Ryan DA, Celzo MF, Stapleton D. Metabolic syndrome: definition and therapeutic implications. *Postgrad Med* 2012; 124: 21-30.
11. Brelje TC, Stout LE, Bhagoo NV, Sorenson RL. Distinctive roles for prolactin and growth hormone in the activation of signal transducer and activator of transcription 5 in pancreatic islets of langerhans. *Endocrinology* 2004; 145: 4162-75.
12. Freemark M, Avril I, Fleenor D, Driscoll P, Petro A, Opara E, et al. Targeted deletion of the PRL receptor: effects on islet development, insulin production, and glucose tolerance. *Endocrinology* 2002; 143: 1378-85.
13. Bernard V, Young J, Binart N. Prolactin—a pleiotropic factor in health and disease. *Nat Rev Endocrinol* 2019; 15: 356-65.
14. Banerjee RR, Cyphert HA, Walker EM, Chakravarthy H, Peiris H, Gu X, et al. Gestational diabetes mellitus from inactivation of prolactin receptor and MafB in islet  $\beta$ -cells. *Diabetes* 2016; 65: 2331-41.
15. Macotela Y, Ruiz-Herrera X, Vázquez-Carrillo DI, Ramírez-Hernandez G, Martínez de la Escalera G, Clapp C. The beneficial metabolic actions of prolactin. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2022; 13: 1001703.
16. Gorvin CM. The prolactin receptor: Diverse and emerging roles in pathophysiology. *J Clin Transl Endocrinol* 2015; 2: 85-91.
17. Baethge C, Goldbeck-Wood S, Mertens S. SANRA—a scale for the quality assessment of narrative review articles. *Res Integr Peer Rev* 2019; 4: 5.
18. Nappi RE, Di Ciaccio S, Genazzani AD. Prolactin as a neuroendocrine clue in sexual function of women across the reproductive life cycle: an expert point of view. *Gynecol Endocrinol* 2021; 37: 490-6.
19. Iancu ME, Albu AI, Albu DN. Prolactin Relationship with Fertility and In Vitro Fertilization Outcomes—A Review of the Literature. *Pharmaceuticals* 2023; 16: 122.
20. Martínez-Alarcón O, García-López G, Guerra-Mora JR, Molina-Hernández A, Diaz-Martínez NE, Portillo W, et al. Prolactin from Pluripotency to Central Nervous System Development. *Neuroendocrinology* 2022; 112: 201-14.
21. Grattan DR, Steyn FJ, Kokay IC, Anderson GM, Bunn SJ. Pregnancy-induced adaptation in the neuroendocrine control of prolactin secretion. *J Neuroendocrinol* 2008; 20: 497-507.
22. Sorenson RL, Brelje TC. Prolactin receptors are critical to the adaptation of islets to pregnancy. *Endocrinology* 2009; 150: 1566-9.
23. Huang C, Snider F, Cross JC. Prolactin receptor is required for normal glucose homeostasis and modulation of beta-cell mass during pregnancy. *Endocrinology* 2009; 150: 1618-26.
24. Ladyman SR, Hackwell EC, Brown RS. The role of prolactin in co-ordinating fertility and metabolic adaptations during reproduction. *Neuropharmacology* 2020; 167: 107911.
25. Franchimont P, Dourcy C, Legros JJ, Reuter A, Vrindts-Gevaert Y, Van Cauwenberge JR, et al. Prolactin levels during the menstrual cycle. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1976; 5: 643-50.
26. Tanner MJ, Hadlow NC, Wardrop R. Variation of female prolactin levels with menopausal status and phase of menstrual cycle. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2011; 51: 321-4.
27. Hirschberg AL. Sex hormones, appetite and eating behaviour in women. *Maturitas* 2012; 71: 248-56.
28. Gierach M, Bruska-Sikorska M, Rojek M, Junik R. Hyperprolactinemia and insulin resistance. *Endokrynol Pol* 2022; 73: 959-67.
29. Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, Kleinberg DL, Montori VM, Schlechte JA, et al. Diagnosis and Treatment of Hyperprolactinemia: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 273-88.
30. Ben-Jonathan N, LaPensee CR, LaPensee EW. What Can We Learn from Rodents about Prolactin in Humans? *Endocr Rev* 2008; 29: 1-41.
31. Mahboobifard F, Rahmati M, Amiri M, Azizi F, Ramezani Tehrani F. To what extent does polycystic ovary syndrome influence the cut-off value of prolactin? Findings of a community-based study. *Adv Med Sci* 2022; 67: 79-86.
32. Shibli-Rahhal A, Schlechte J. Hyperprolactinemia and infertility. *Endocrinol Metab Clin Endocrinol Metab Clin North Am* 2011; 40: 837-46.
33. Ramezani Tehrani F, Zadeh Vakili A, Hashemi S, Amozgar A, azizi F. Associations Between Hormonal Profiles of Urban Iranian Women of Reproductive age: A Community Based Study of Four Provinces. *Iranian Journal of Endocrinology and Metabolism* 2012; 14: 32-38.
34. Sobrinho LG, Horseman ND. Prolactin and human weight disturbances: A puzzling and neglected association. *Rev Endocr Metab Disord* 2019; 20: 197-206.
35. Ponce AJ, Galván-Salas T, Lerma-Alvarado RM, Ruiz-Herrera X, Hernández-Cortés T, Valencia-Jiménez R, et al. Low prolactin levels are associated with visceral adipocyte hypertrophy and insulin resistance in humans. *Endocrine* 2020; 67: 331-43.

36. Tovar S, Diéguez C. Prolactin and Energy Homeostasis: Pathophysiological Mechanisms and Therapeutic Considerations. *Endocrinology* 2014; 155: 659-62.
37. Auriemma RS, De Alcubierre D, Pirchio R, Pivonello R, Colao A. Glucose Abnormalities Associated to Prolactin Secreting Pituitary Adenomas. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2019; 10: 327.
38. Balbach L, Wallaschofski H, Völzke H, Nauck M, Dörr M, Haring R. Serum prolactin concentrations as risk factor of metabolic syndrome or type 2 diabetes? *BMC Endocr Disord* 2013; 13: 1-8.
39. Zhang Z, Piro AL, Allalou A, Alexeeff SE, Dai FF, Gunderson EP, et al. Prolactin and Maternal Metabolism in Women With a Recent GDM Pregnancy and Links to Future T2D: The SWIFT Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2022; 107: 2652-65.
40. Auriemma RS, Del Vecchio G, Scairati R, Pirchio R, Luccardi A, Verde N, et al. The Interplay Between Prolactin and Reproductive System: Focus on Uterine Pathophysiology. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2020; 11: 594370.
41. Esmaeilzadeh S, Mirabi P, Basirat Z, Zeinalzadeh M, Khafri S. Association between endometriosis and hyperprolactinemia in infertile women. *Iran J Reprod Med* 2015; 13: 155-60.
42. Delcour C, Robin G, Young J, Dewailly D. PCOS and Hyperprolactinemia: what do we know in 2019? *Clin Med Insights Reprod Health* 2019; 13: 1179558119871921.
43. Yang H, Lin J, Li H, Liu Z, Chen X, Chen Q. Prolactin Is Associated With Insulin Resistance and Beta-Cell Dysfunction in Infertile Women With Polycystic Ovary Syndrome. *Frontiers in Endocrinology* 2021; 12: 571229.
44. Underdal MO, Salvesen Ø, Schmedes A, Andersen MS, Vanky E. Prolactin and breast increase during pregnancy in PCOS: linked to long-term metabolic health? *Eur J Endocrinol* 2019; 180: 373-80.
45. Overgaard M, Glintborg D. Maternal prolactin is associated with glucose status and PCOS in pregnancy: Odense Child Cohort. *Eur J Endocrinol* 2020; 183: 307-16.
46. Ekinçi EI, Torkamani N, Ramchand SK, Churilov L, Sikaris KA, Lu ZX, et al. Higher maternal serum prolactin levels are associated with reduced glucose tolerance during pregnancy. *J Diabetes Investig* 2017; 8: 697-700.
47. Rassie K, Giri R, Joham AE, Mousa A, Teede H. Prolactin in relation to gestational diabetes and metabolic risk in pregnancy and postpartum: A systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2022; 13: 1069625.
48. Hermanns U, Hafez E. Prolactin and male reproduction. *Arch Androl* 1981; 6: 95-125.
49. Shah GV, Desai RB, Sheth AR. Effect of prolactin on metabolism of human spermatozoa. *Fertil Steril* 1976; 27: 1292-4.
50. Smith ML, Luqman WA. Prolactin in Seminal Fluid. *Arch Androl* 1982; 9: 105-13.
51. Krüger TH, Haake P, Hartmann U, Schedlowski M, Exton MS. Orgasm-induced prolactin secretion: feedback control of sexual drive? *Neurosci Biobehav Rev* 2002; 26: 31-44.
52. De Rosa M, Zarrilli S, Di Sarno A, Milano N, Gaccione M, Boggia B, et al. Hyperprolactinemia in men. *Endocrine* 2003; 20: 75-82.
53. Buvat J. Hyperprolactinemia and sexual function in men: a short review. *Int J Impot Res* 2003; 15: 373-7.
54. Segal S, Yaffe H, Laufer N, Ben-David M. Male hyperprolactinemia: effects on fertility. *Fertil Steril* 1979; 32: 556-61.
55. Hylmarova S, Stechova K, Pavlinkova G, Peknicova J, Macek M, Kvapil M. The impact of type 1 diabetes mellitus on male sexual functions and sex hormone levels. *Endocr J* 2020; 67: 59-71.
56. Arowojolu A, Akinloye O, Shittu O. Serum and seminal plasma prolactin levels in male attenders of an infertility clinic in Ibadan. *J Obstet Gynaecol* 2004; 24: 306-9.
57. Labriola L, Montor WR, Krogh K, Lojudice FH, Genzini T, Goldberg AC, et al. Beneficial effects of prolactin and laminin on human pancreatic islet-cell cultures. *Mol Cell Endocrinol* 2007; 263: 120-33.
58. Al-Nami MS, Al-Kuraishy HM, Al-Gareeb AI, Al-Mamoori F. Metabolic profile and prolactin serum levels in men with type 2 diabetes mellitus: Old-new rubric. *Int J Crit Illn Inj Sci* 2019; 9: 120-6.
59. Berinder K, Nyström T, Höybye C, Hall K, Hulting A-L. Insulin sensitivity and lipid profile in prolactinoma patients before and after normalization of prolactin by dopamine agonist therapy. *Pituitary* 2011; 14: 199-207.
60. Therkelsen KE, Abraham TM, Pedley A, Massaro JM, Sutherland P, Hoffmann U, et al. Association Between Prolactin and Incidence of Cardiovascular Risk Factors in the Framingham Heart Study. *J Am Heart Assoc* 2016; 5: e002640.
61. Guo D, Li S, Behr B, Eisenberg ML. Hypertension and Male Fertility. *World J Mens Health*. Aug 2017; 35: 59-64.
62. Navaneethabalakrishnan S, Goodlett Bethany L, Lopez Alexandra H, Rutkowski Joseph M, Mitchell Brett M. Hypertension and reproductive dysfunction: a possible role of inflammation and inflammation-associated lymphangiogenesis in gonads. *Clin Sci (Lond)* 2020; 134: 3237-57.
63. Al-Kaaby HHC, Al-Ali Z. Study of the effect of type 2 diabetes mellitus on fertility in some patients in Misan province. *Diyala J Pure Sci* 2020; 16: 15-28.
64. Tuzcu A, Yalaki S, Arikani S, Gokalp D, Bahcec M, Tuzcu S. Evaluation of insulin sensitivity in hyperprolactinemic subjects by euglycemic hyperinsulinemic clamp technique. *Pituitary* 2009; 12: 330-4.
65. Adegbesan BO, Ogunlabi OO, Fasanya TA, Adelegan AA, Ajani EO. Investigation of the effects of alloxan-induced diabetes on reproductive hormones (follicle stimulating, luteinizing and prolactin), lipid profile and serum electrolytes in male and female Wistar rats. *African Journal of Science and Nature* 2018; 7: 40-9.
66. Daimon M, Kamba A, Murakami H, Mizushiri S, Osonei S, Yamaichi M, et al. Association between serum prolactin levels and insulin resistance in non-diabetic men. *PLoS One* 2017; 12: e0175204.
67. Niknam A, Mahboobifard F, Rahmati M, Firouzi F, Rojhani E, Azizi F, et al. The effects of different physiologic concentrations of prolactin in association with reproductive hormones on the incidence of type 2 diabetes mellitus in men: Tehran Lipid and Glucose Study. *BMC Endocrine Disorders* 2022; 22: 302.
68. Gandhi J, Dagur G, Warren K, Smith N, Khan SA. The role of sexual dysfunction and infertility on reproductive health in diabetics: pathogenesis, evaluation, and management. *Curr Diabetes Rev* 2016; 13: 1-9.
69. Green KI, Amadi C. Status of serum prolactin levels among male cohort in infertile couples. *Int J Appl Basic Med Res* 2020; 10: 245-51.
70. Corona G, Wu FC, Rastrelli G, Lee DM, Forti G, O'Connor DB, et al. Low prolactin is associated with

- sexual dysfunction and psychological or metabolic disturbances in middle-aged and elderly men: the European Male Aging Study (EMAS). *J Sex Med* 2014; 11: 240-53.
71. Wu TH, Lin CH, Goh KK, Chen CY, Chen CH, Lane HY, et al. The Relationships Between Hyperprolactinemia, Metabolic Disturbance, and Sexual Dysfunction in Patients With Schizophrenia Under Olanzapine Treatment. *Front Pharmacol* 2021; 12: 718800.
  72. Lopez-Vicchi F, De Winne C, Brie B, Soriano E, Ladymán SR, Becu-Villalobos D. Metabolic functions of prolactin: Physiological and pathological aspects. *J Neuroendocrinol* 2020; 32: e12888.
  73. Corona G, Rastrelli G, Comoglio P, Guaraldi F, Mazzatenta D, Sforza A, et al. The metabolic role of prolactin: systematic review, meta-analysis and preclinical considerations. *Expert Rev Endocrinol Metab* 2022; 17: 533-545.
  74. Liu J, Zhang L, Fu J, Wang Q, Wang G. Circulating prolactin level is increased in metabolically healthy obesity. *Endocr Connect* 2021; 10: 484-91.
  75. Serri O, Li L, Mamputu JC, Beauchamp MC, Maingrette F, Renier G. The influences of hyperprolactinemia and obesity on cardiovascular risk markers: effects of cabergoline therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006; 64: 366-70.
  76. Doknic M, Pekic S, Zarkovic M, Medic-Stojanoska M, Dieguez C, Casanueva F, et al. Dopaminergic tone and obesity: an insight from prolactinomas treated with bromocriptine. *Eur J Endocrinol* 2002; 147: 77-84.
  77. Nilsson L, Binart N, Bohlooly-Y M, Bramnert M, Egecioglu E, Kindblom J, et al. Prolactin and growth hormone regulate adiponectin secretion and receptor expression in adipose tissue. *Biochem Biophys Res Commun* 2005; 331: 1120-6.
  78. Ignacak A, Kasztelnik M, Sliwa T, Korbut R, Rajda K, Guzik TJ. Prolactin—not only lactotrophin. A “new” view of the “old” hormone. *J Physiol Pharmacol* 2012; 63: 435-43.
  79. Saei Ghare Naz M, Mousavi M, Mahboobifard F, Niknam A, Ramezani Tehrani F. A Meta-Analysis of Observational Studies on Prolactin Levels in Women with Polycystic Ovary Syndrome. *Diagnostics (Basel)* 2022 23; 12: 2924.
  80. Kirsch P, Kunadia J, Shah S, Agrawal N. Metabolic effects of prolactin and the role of dopamine agonists: A review. *Front Endocrinol* 2022; 13: 1002320.

***Review Article***

# **Metabolic Function of Prolactin Hormone in the Male and Female Reproductive Systems: a Narrative Review**

Saei Ghare Naz M<sup>1</sup> , Ghasemi V<sup>2</sup> , Amirshkari Sh<sup>1</sup> , Ramezani Tehrani F<sup>1</sup> 

<sup>1</sup>Reproductive Endocrinology Research Center, Research Institute for Endocrine Sciences, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran. <sup>2</sup>Asadabad School of Medical Sciences, Asadabad, I.R. Iran.

e-mail: [ramezani@endocrine.ac.ir](mailto:ramezani@endocrine.ac.ir)

Received: 01/05/2023 Accepted: 09/08/2023

## **Abstract**

Evidence suggests that prolactin and metabolic disorders have a significant impact on the pathophysiology of reproductive disorders in both males and females. This study aimed to summarize the existing literature in this field. In this review, we followed the SANRA checklist to compile relevant studies, and a search was performed until January 2023 using relevant keywords in PubMed, Web of Science, SID, Magiran, and Google Scholar. All articles related to the purpose of the current study were extracted and evaluated by the authors. The available evidence indicates that relatively high prolactin levels within the physiological range appear to be beneficial for metabolism. Dysregulation of this hormone, such as in hyperprolactinemia, can lead to various adverse metabolic effects, including insulin resistance, glucose intolerance, anovulation, defects in gonadotropin secretion, and sexual dysfunction. On the other hand, suppressed levels of prolactin can also disrupt both the reproductive and metabolic systems. The complex interaction between prolactin and metabolic markers in the body is believed to play an important role in metabolic and reproductive health. However, the optimal level of prolactin that reflects metabolic health and fertility in both genders remains unknown. Further research is needed to determine the factors that determine the metabolic role of prolactin in the reproductive system.

**Keywords:** . Prolactin, Reproductive, Metabolic Syndrome, Diabetes, Reproduction