

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS**  
**Faculdade de Medicina**

**AVALIAÇÃO DA RESISTÊNCIA À INSULINA E DA  
ADIPONECTINEMIA NO PROLACTINOMA**

Lilian Freitas de Assunção Alves Rodrigues

**Belo Horizonte**  
**2011**

**LILIAN FREITAS DE ASSUNÇÃO ALVES RODRIGUES**

**AVALIAÇÃO DA RESISTÊNCIA À INSULINA E DA  
ADIPONECTINEMIA NO PROLACTINOMA**

Dissertação apresentada ao programa de Pós-graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre.

Orientador: Prof. Antônio Ribeiro de Oliveira Júnior.

**Belo Horizonte**

**Faculdade de Medicina - UFMG**

**2011**

## **UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS**

**Reitor:** Prof. Clélio Campolina Diniz

**Vice-Reitora:** Prof<sup>a</sup>. Rocksane de Carvalho Norton

**Pró-Reitor de Pós-Graduação:** Prof. Ricardo Santiago Gomez

**Pró-Reitor de Pesquisa:** Prof. Renato de Lima Santos

### **Faculdade de Medicina**

**Diretor:** Prof. Francisco José Penna

**Vice-Diretor:** Prof. Tarcizo Afonso Nunes

**Coordenador do Centro de Pós-Graduação:** Prof. Manoel Otávio da Costa Rocha

**Subcoordenadora do Centro de Pós-Graduação:** Prof<sup>a</sup>. Teresa Cristina de Abreu Ferrari

**Chefe do Departamento de Clínica Médica:** Prof<sup>a</sup>. Anelise Impeliziere Nogueira

**Coordenadora do Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do**

**Adulto:** Prof<sup>a</sup>. Teresa Cristina de Abreu Ferrari

**Subcoordenadora do Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do**

**Adulto:** Prof<sup>a</sup>. Valéria Maria Azeredo Passos

### **Colegiado do Programa de Pós-graduação em Saúde do Adulto**

Prof<sup>a</sup>. Teresa Cristina de Abreu Ferrari

Prof<sup>a</sup>. Valéria Maria Azeredo Passos

Prof. Luiz Gonzaga Vaz Coelho

Prof<sup>a</sup>. Suely Meireles Rezende

Prof. Francisco Eduardo Costa Cardoso

Prof. Marcus Vinícius Melo de Andrade

Representante discente: William Pedrosa de Lima

Aos meus familiares, em especial:  
meu filho, Felipe;  
meu marido, Leonardo;  
meu pai, João Carlos;  
minha mãe, Célia;  
e meus irmãos, Henrique e Guilherme;  
pelo amor, compreensão, incentivo e amizade.

## **AGRADECIMENTOS**

Ao Professor Antônio Ribeiro de Oliveira Júnior, meu orientador, pelo apoio e exemplo profissional.

Aos colegas do Laboratório de Endocrinologia, pela ajuda e companheirismo.

## RESUMO

A prolactina (PRL) é um hormônio multifuncional secretado pelas células lactotróficas da hipófise, cujos receptores estão localizados em vários tecidos. Prolactinomas são adenomas da hipófise que produzem e secretam PRL. A hiperprolactinemia associa-se a obesidade, resistência à insulina e disfunção endotelial. O controle dos níveis de PRL proporciona melhora dos parâmetros metabólicos. A resistência à insulina é a incapacidade desta de exercer suas numerosas ações, apesar de secreção pelas células beta preservada, e pode ser medida pelo cálculo do modelo de avaliação da homeostase de resistência à insulina (HOMA-IR). A adiponectina é uma proteína secretada principalmente pelos adipócitos, cujos valores reduzem-se na obesidade e na resistência à insulina. Seus níveis baixos relacionam-se ao risco aumentado de desenvolver diabetes. Evidências sugerem que a PRL inibe a liberação da adiponectina. Durante a gravidez e lactação níveis de adiponectina mostraram-se baixos, entretanto, em pacientes com prolactinoma os dados ainda são escassos. O objetivo desta dissertação foi avaliar as alterações metabólicas relacionadas à resistência à insulina e os níveis de adiponectina no prolactinoma e comparar com controles hígidos (GC) pareados para idade, gênero e índice de massa corporal (IMC). Fez-se avaliação transversal de 40 pacientes com prolactinoma, selecionados no Serviço de Endocrinologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais, entre julho de 2008 e maio de 2010. Todos os sujeitos assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido. Os pacientes com prolactinoma foram alocados em dois grupos: a) 20 com prolactinoma descontrolado (PRLD), definido como sintomas de hiperprolactinemia e níveis elevados de PRL; b) 20 com prolactinoma controlado (PRLC), definido como ausência de sintomas de hiperprolactinemia e níveis normais de PRL nos últimos seis meses. As variáveis foram: índice de massa corporal (IMC), circunferência abdominal (CA), relação cintura/quadril (RCQ), pressão arterial (PA), perfil lipídico (colesterol total, CT; LDL colesterol, LDL-c; HDL colesterol, HDL-c e triglicérides, TG), HOMA-IR, adiponectina e síndrome metabólica. Não houve diferença estatística quanto a idade, gênero, IMC, PA, CT e LDL-c entre os grupos. As variáveis CA, RCQ, TG, HOMA-IR e síndrome metabólica foram significativamente maiores no grupo PRLD e os níveis de HDL-c e adiponectina foram significativamente menores no grupo PRLD. Os níveis de PRL foram  $211,42 \pm 45,66$ ,  $15,69 \pm 2,45$  e  $13,74 \pm 1,08$  ng/mL para PRLD, PRLC e GC, respectivamente ( $P < 0,05$  para PRLD vs. PRLC e GC). O HOMA-IR foi de  $2,69 \pm 0,43$ ,  $1,20 \pm 0,19$  e  $1,16 \pm 0,16$  mmol/L x  $\mu$ U/mL para PRLD, PRLC e GC, respectivamente ( $P < 0,05$ , PRLD vs. PRLC e GC). Os níveis de adiponectina foram  $5,78 \pm 0,78$ ,  $10,13 \pm 0,90$  e  $17,46 \pm 1,40$   $\mu$ g/mL para PRLD, PRLC e GC, respectivamente ( $P < 0,01$  para todas as comparações). A análise de correlações mostrou que os níveis de adiponectina se correlacionaram inversamente com PRL e HOMA-IR ( $P < 0,01$ ). Concluiu-se que a hiperprolactinemia em prolactinomas descontrolados está associada à resistência à insulina. Prolactinomas controlados têm níveis de HOMA-IR similares aos encontrados em indivíduos hígidos, mas mantêm os níveis mais baixos de adiponectina. Os dados sugerem que os prolactinomas por si só estão associados a níveis reduzidos de adiponectina, o que pode ser agravado pela resistência à insulina quando níveis mais elevados de PRL são atingidos em pacientes não controlados.

**Palavras-chave:** Prolactinoma. Resistência à insulina. Hiperlipidemia. HOMA-IR. Adiponectina.

## ABSTRACT

Prolactin (PRL) is a multifunctional hormone secreted by the lactotroph cells of the pituitary whose receptors are located in several tissues. Prolactinomas are pituitary adenomas that produce and secrete PRL. Hyperprolactinemia is associated to obesity, insulin resistance and endothelial dysfunction. The control of PRL levels improves the metabolic parameters. Insulin resistance is the inability to exert its numerous actions, despite the preserved beta cells secretion, and it can be measured by the homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR). Adiponectin is a protein secreted mainly by adipocytes whose values are reduced in the obesity and insulin resistance. Its low levels are related to the increased risk of developing diabetes. Evidence suggests that PRL inhibits the adiponectin secretion. Low adiponectin levels were seen during pregnancy and lactation, however, data of patients with prolactinoma are still poor. The purpose of this dissertation was to assess the metabolic changes related to insulin resistance and the adiponectin levels in the prolactinoma and compare with healthy controls (CG) matched for age, gender and body mass index (BMI). A cross-sectional evaluation of 40 patients with prolactinoma, selected from Division of Endocrinology at the Hospital of Clinics of the Federal University of Minas Gerais, between July 2008 and May 2010. All study subjects provided the free and informed consent document before enrollment. Patients with prolactinoma were divided into two groups: a) 20 with uncontrolled prolactinoma (UPRL), defined as hyperprolactinemia symptoms and high PRL levels; b) 20 with controlled prolactinoma (CPRL), defined as no hyperprolactinemia symptoms and normal PRL levels in the last six months. The variables were as follows: body mass index (BMI), waist circumference (WC), waist/hip ratio (WHR), blood pressure (BP), lipid profile (total cholesterol, TC; LDL cholesterol, LDL-c; HDL cholesterol, HDL-c, and triglycerides, TG), HOMA-IR, adiponectin and metabolic syndrome. There was no statistical difference concerning age, gender, BMI, BP, TC and LDL-c between the groups. The variables WC, WHR, TG, HOMA-IR and metabolic syndrome were significantly higher in the UPRL group and the HDL-c and adiponectin levels were significantly lower in the UPRL group. The PRL levels were  $211,42 \pm 45,66$ ,  $15,69 \pm 2,45$  and  $13,74 \pm 1,08$  ng/mL for UPRL, CPRL and CG, respectively ( $P < 0,05$  for UPRL vs. CPRL and CG). The HOMA-IR was  $2,69 \pm 0,43$ ,  $1,20 \pm 0,19$  and  $1,16 \pm 0,16$  mmol/L x  $\mu$ U/mL for UPRL, CPRL and CG, respectively ( $P < 0,05$ , UPRL vs. CPRL and CG). The adiponectin levels were  $5,78 \pm 0,78$ ,  $10,13 \pm 0,90$  and  $17,46 \pm 1,40$   $\mu$ g/mL for UPRL, CPRL and CG, respectively ( $P < 0,01$  for all the comparisons). The analysis of correlations showed that the adiponectin levels are inversely correlated with PRL and HOMA-IR ( $P < 0,01$ ). The conclusion was that the hyperprolactinemia in uncontrolled prolactinomas is associated to the insulin resistance. Controlled prolactinomas have similar HOMA-IR levels to those found in healthy subjects, but still show lower adiponectin levels. These data altogether suggest that prolactinomas are per se a condition associated with decreased adiponectin levels, which may be aggravated by insulin resistance when higher prolactin levels are achieved in non-controlled patients.

Keywords: Prolactinoma. Insulin resistance. Hyperlipidemia. HOMA-IR. Adiponectin.

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACC	Acetil-CoA carboxilase
ACh	Acetilcolina
ACRP30	<i>30 kDa adipocyte complemente-related protein</i>
AdipoR1	Receptor de adiponectina do tipo 1
AdipoR2	Receptor de adiponectina do tipo 2
AMPK	Proteína quinase ativada por adenosina monofosfato
ANOVA	Análise de variância
ATP III	<i>Adult Treatment Panel III</i>
CA	Circunferência abdominal
cm	Centímetro
CNPq	Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico
CT	Colesterol total
DM	Diabetes <i>mellitus</i>
DXA	Absorpciometria dual de Raios-X
ELISA	<i>Enzyme-linked immunoabsorbent assay</i>
EP	Erro-padrão
FAPEMIG	Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais
FAS	Ácido graxo sintase
GC	Grupo controle
HDL-c	Colesterol da lipoproteína de alta densidade
HMW	Alto peso molecular
HOMA-IR	Modelo de avaliação da homeostase de resistência à insulina
IgG	Imunoglobulina G
IL-6	Interleucina 6
IMC	Índice de massa corporal
JAK2	Janus quinase 2
kDa	Quilodaltos
LDL-c	Colesterol da lipoproteína de baixa densidade
LPL	Lipase lipoproteica
MAP kinase	Proteíno-quinases ativadas por mitógenos
NCEP	<i>National Cholesterol Education Program</i>



NF- $\kappa\beta$	Fator nuclear $\kappa\beta$
NS	Não significativo
PA	Pressão arterial
PAD	Pressão arterial diastólica
PAS	Pressão arterial sistólica
PI3K/Akt	Fosfatidilinositol 3-quinase/ proteína quinase serina/treonina
PRL	Prolactina
PRLC	Prolactinoma controlado
PRLD	Prolactinoma descontrolado
RCQ	Relação cintura/quadril
Receptor D2	Receptores de dopamina do tipo 2
RNA	Ácido ribonucleico
RNAm	Ácido ribonucleico mensageiro
RNM	Ressonância nuclear magnética
R-PRLs	Receptores de prolactina
SM	Síndrome metabólica
SOCS	Supressores da sinalização de citocinas
Stat5	Transdutor de sinal e ativador de transcrição tipo 5
TG	Triglicérides
TNF- $\alpha$	Fator de necrose tumoral alfa
TRH	Hormônio liberador da tirotrófina
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais
VIP	Peptídeo intestinal vasoativo
<i>Vs</i>	<i>Versus</i>

## SUMÁRIO<sup>1</sup>

1 CONSIDERAÇÕES INICIAIS.....	11
1.1 Fisiologia da prolactina.....	11
1.1.1 Prolactina, lactação e reprodução.....	13
1.1.2 Prolactina e sistema imune.....	13
1.1.3 Prolactina e tumorigênese.....	13
1.1.4 Prolactina e insulina.....	14
1.1.5 Prolactina e tecido adiposo.....	14
1.2 Hiperprolactinemia.....	15
1.3 Prolactinomas.....	15
1.3.1 Prolactinoma e obesidade.....	17
1.3.2 Prolactinoma e resistência à insulina.....	18
1.4 Prolactinoma e adiponectina.....	19
2 OBJETIVO.....	21
2.1 Objetivo principal.....	21
2.2 Objetivo secundário.....	21
3 ARTIGO - PROLACTINOMA: UMA CONDIÇÃO ASSOCIADA À RESISTÊNCIA À INSULINA E HIPOADIPONECTINEMIA.....	22
4 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	46
REFERÊNCIAS.....	47
APÊNDICES E ANEXOS.....	52

---

<sup>1</sup> Este trabalho foi revisado de acordo com as novas regras ortográficas.

# 1 CONSIDERAÇÕES INICIAIS

Os prolactinomas são adenomas da hipófise que secretam prolactina (PRL) e correspondem a cerca de 40% dos tumores hipofisários. Possuem prevalência estimada na população adulta de 60 a 100 casos por milhão (DAVIS; FARREL; CLAYTON, 2001). Estudo realizado por Daly *et al.* (2006) indica, entretanto, que a prevalência dos tumores hipofisários, incluindo os prolactinomas, pode ser três a cinco vezes mais alta que o previamente relatado. Os prolactinomas são mais frequentes em mulheres que em homens (10:1), acometendo principalmente pacientes com idades entre 20 e 50 anos (MANCINI; CASANUEVA; GIUSTINA, 2008).

## 1.1 Fisiologia da prolactina

A PRL é um hormônio heterogêneo e a principal forma circulante (80-90%) é um monômero com 199 aminoácidos e peso molecular de 23 quilodaltons (kDa). Existe também o dímero com peso molecular de 50 a 60 kDa (*big prolactin*) e o polímero de alto peso molecular, 150 a 170 kDa (*big big prolactin*), conhecido como macroprolactina (FREEMAN *et al.*, 2000).

A produção e secreção da PRL ocorrem principalmente pelas células lactotróficas da hipófise anterior, mas também pelo sistema nervoso central, linfócitos, placenta, células endometriais e glândula mamária. A PRL é secretada de maneira pulsátil, ocorrendo variação circadiana, com valores mais altos durante o sono. Os estímulos fisiológicos mais importantes são gravidez, sucção, estresse e aumento de estrogênio.

A secreção da PRL é regulada principalmente pela dopamina. As células lactotróficas possuem alta atividade secretória espontânea, sendo, entretanto, continuamente suprimidas pela dopamina hipotalâmica. Os neurônios secretores da dopamina (sistema dopaminérgico tuberoinfundibular) estão localizados no núcleo arqueado, e seus axônios terminam na camada externa da eminência média. A dopamina se liga ao receptor da dopamina do tipo 2 (receptores D2) nas células lactotróficas, inibindo a síntese e secreção da PRL, além de inibir a proliferação das células lactotróficas. A PRL afeta a sua própria secreção a partir de mecanismo de retroalimentação de alça curta sobre

o sistema dopaminérgico (BEN-JONATHAN; HNASKO, 2001). Os neurônios dopaminérgicos são estimulados pela acetilcolina (ACh) e glutamato e inibidos pela histamina e peptídeos opióides. Vários neuropeptídeos, incluindo o hormônio liberador da tirotrófina (TRH), ocitocina e o peptídeo intestinal vasoativo (VIP), são estimuladores da síntese e secreção da PRL. Os hormônios estimuladores da secreção da PRL são ativados pela serotonina (FREEMAN *et al.*, 2000) (Figura 1 – ANEXO A).

Os receptores de prolactina (R-PRLs) são encontrados na glândula mamária e em ovários, dois dos sítios de ação da PRL melhor caracterizados. Mas também são expressos na maioria dos tecidos, como hipófise, hipotálamo, coração, pulmão, timo, baço, fígado, pâncreas, rim, adrenal, útero, músculo-esquelético, pele e tecido adiposo (LING *et al.*, 2003).

A ativação dos R-PRLs envolve a dimerização do receptor induzida pela ligação da PRL, ativando, assim, as vias de sinalização a partir das quais a PRL exerce seus efeitos. Os R-PRLs têm atividade tirosina-quinase e utiliza a ativação da via *Janus Kinase 2*/transdutor de sinal e ativador de transcrição tipo 5 (JAK2/Stat5) como sua principal cascata de sinalização. A JAK2 é rapidamente fosforilada e induz a fosforilação do receptor, de outras quinases associadas e de proteínas Stat5. Após a fosforilação, as moléculas Stat5 dissociam-se do receptor, formam homodímeros e heterodímeros e são translocadas para o núcleo, onde ativam a transcrição gênica e promovem a proliferação celular. A ativação da via JAK2/Stat5 parece mediar os efeitos da PRL sobre as células epiteliais mamárias, como a produção de proteínas do leite. Também são ativadas as vias fosfatidilinositol 3-quinase/proteína quinase serina/treonina (PI3K/Akt), responsáveis por mediar ações antiapoptóticas da PRL e proteíno-quinases ativadas por mitógenos (MAP kinase), que parece aumentar a proliferação de células mamárias. A força e a duração da sinalização induzida pela PRL são reguladas pelas proteínas supressoras da sinalização de citocinas (genes SOCS), ocorrendo pela inibição da via JAK2/Stat5 (BRANDEBOURG; HUGO; BEN-JONATHAN, 2007) (Figura 1 – ANEXO A).

A PRL é essencial para iniciar e manter a lactação, tendo também funções associadas à reprodução, resposta imune e metabolismo.

### **1.1.1 Prolactina, lactação e reprodução**

A principal ação da PRL está envolvida na estimulação do desenvolvimento mamário, produção de leite e manutenção da secreção de leite. Durante a gravidez, a secreção da PRL aumenta e, juntamente com vários outros hormônios (estrogênio, progesterona, hormônio lactogênico placentário, insulina e cortisol), promove o desenvolvimento mamário para a produção de leite. Apesar do estrogênio e da progesterona promoverem o desenvolvimento das mamas durante a gestação, inibem a secreção de leite, e a queda destes hormônios após o parto permite o início da lactação. A PRL estimula a secreção das proteínas do leite, caseína e lactalbumina (FREEMAN *et al.*, 2000).

Nos ovários, a PRL parece ter ação sobre a manutenção do corpo lúteo e, no útero, estimula o desenvolvimento e função das glândulas endometriais para facilitar a implantação do conceito. A hiperprolactinemia causa inibição do eixo hipotálamo-hipofisário-ovariano, inibindo a secreção de gonadotrofinas (FREEMAN *et al.*, 2000).

### **1.1.2 Prolactina e sistema imune**

A PRL é um fator de crescimento de linfócitos e um estimulante da resposta imune. Seus níveis se alteram em doenças imunes, como lúpus eritematoso sistêmico e artrite reumatóide, condição na qual os pacientes podem apresentar elevação desse hormônio. A PRL parece ter papel imunomodulador limitado já que as alterações nas ações da PRL afetam a lactação, mas não a imunidade (FREEMAN *et al.*, 2000).

### **1.1.3 Prolactina e tumorigênese**

A PRL parece desempenhar algum papel na tumorigênese, em especial o câncer de mama e de próstata. Estudos em modelos animais evidenciaram a influência da PRL na tumorigênese mamária em roedores. Estudos prévios epidemiológicos em humanos foram inconclusivos e não mostraram correlação entre os níveis circulantes de PRL e câncer de mama. E o tratamento contra câncer de mama com bromocriptina não melhorou a sobrevida e a morbidade. A presença de variantes de R-PRLs com ganho de função em

pacientes com tumores de mama gerando sinalização sustentada da PRL e a produção local da PRL sugerem que a PRL pode participar na tumorigênese da mama (BEN-JONATHAN; LaPENSEE; LaPENSEE, 2008; BERNICHTEIN; TOURAINE; GOFFIN, 2010). Também existem crescentes comprovações de que a PRL produzida localmente exerce papel na tumorigênese da próstata. Estudos experimentais demonstraram que ela interfere no aumento da proliferação celular e na diminuição da apoptose em células prostáticas (BEN-JONATHAN *et al.*, 2006).

#### **1.1.4 Prolactina e insulina**

A insulina é um hormônio produzido pelas células pancreáticas, com importante papel no metabolismo da glicose, gordura e proteína, que também influencia o crescimento e diferenciação celular, assim como a função endotelial. A PRL estimula a liberação da insulina a partir da ativação dos R-PRLs localizados nas células beta do pâncreas. As ações da PRL nas células beta-pancreáticas se dão por intermédio da ativação da Stat5 e também de outras vias (GALSGAARD; NIELSEN; MØLDRUP, 1999). A redução dos níveis de PRL parece estar associada a reduções de glicose e insulina.

#### **1.1.5 Prolactina e tecido adiposo**

A PRL é produzida pelo tecido adiposo mamário, subcutâneo e visceral em humanos (HUGO *et al.*, 2006) e os R-PRLs estão presentes no tecido adiposo de humanos e animais (LING *et al.*, 2003). Existem evidências de que a PRL ativa a adipogênese, aumentando fatores de transcrição cruciais para a diferenciação dos adipócitos (NANBU-WAKAO *et al.*, 2000).

A PRL parece ter efeito modulador do metabolismo lipídico. Durante a lactação, em ratos, ela suprime a lipogênese no tecido adiposo a partir da redução da lipase lipoproteica (LPL), acetil-CoA carboxilase (ACC) e ácido graxo sintase (FAS) (BARBER *et al.*, 1992; LING *et al.*, 2003). A ação lipolítica da PRL facilita a mobilização de lípidos dos estoques de tecido adiposo abdominal para produzir leite. Sua ação no metabolismo de lípidos é conflitante, já que outro estudo demonstrou a ação supressiva da lipólise pela PRL (LaPENSEE *et al.*, 2006).

O tecido adiposo é um órgão endócrino ativo que secreta diversas proteínas necessárias para a homeostase fisiológica normal. A PRL influencia a secreção das adipocinas - hormônios secretados pelo tecido adiposo - que estão envolvidas no balanço energético, na resistência à insulina e na resposta inflamatória. A leptina é um hormônio que regula o hábito alimentar e a homeostase metabólica. Estudos em relação à influência da PRL na secreção da leptina são discrepantes, demonstrando redução ou aumento desse hormônio dependendo do modelo do estudo (LING; BILLIG, 2001; VIENGCHAREUN *et al.*, 2004). Tem sido ressaltado que a leptina encontra-se elevada durante a gravidez e a lactação (BUTTE; HOPKINSON; NICOLSON, 1997). A PRL parece reduzir a secreção da adiponectina (COMBS *et al.*, 2003; NILSSON *et al.*, 2005) e da interleucina-6 (IL-6) (HUGO *et al.*, 2006).

## **1.2 Hiperprolactinemia**

Hiperprolactinemia é definida como a elevação persistente dos níveis de PRL. Essa elevação pode ser classificada como fisiológica, farmacológica ou patológica. Gravidez e lactação são as causas fisiológicas mais comuns. O uso de agentes farmacológicos que reduzem a secreção ou ação da dopamina, como os estrogênios, antipsicóticos, antidepressivos, medicações gastrointestinais e anti-hipertensivos, pode induzir a hiperprolactinemia (CASANUEVA *et al.*, 2006).

O prolactinoma é a causa patológica mais comum de hiperprolactinemia, entretanto, devem ser excluídas outras lesões que comprimem a haste hipofisária, como adenomas hipofisários clinicamente não funcionantes e craniofaringiomas. Hipotireoidismo, síndrome dos ovários policísticos e insuficiências renal e hepática devem também ser pesquisados como causas patológicas de hiperprolactinemia. Deve também ser excluída a macroprolactina, que consiste em um complexo de PRL monomérica e anticorpo imunoglobulina G (IgG) com bioatividade reduzida. A hiperprolactinemia de causa incerta é denominada hiperprolactinemia idiopática (MOLITCH, 2001).

## **1.3 Prolactinomas**

Os prolactinomas são caracterizados pela hipersecreção da PRL por tumores hipofisários, sendo os adenomas de hipófise mais comuns. São classificados de acordo com

o tamanho, como microprolactinomas (menor que 10 mm de diâmetro) ou macroprolactinomas (maior que 10 mm de diâmetro). Mais de 90% dos prolactinomas são pequenos, intrasselares e raramente crescem em tamanho (CASANUEVA *et al.*, 2006). Esses tumores, entretanto, podem causar compressão de estruturas vitais quando, ocasionalmente, são grandes e localmente invasivos. Os prolactinomas são mais comuns em mulheres.

Os sintomas mais frequentes do prolactinoma são galactorreia, amenorreia, infertilidade, disfunção sexual e perda óssea, além de cefaleia e alteração visual. O hipogonadismo relacionado à hiperprolactinemia ocorre devido à inibição do eixo hipotálamo-hipófise-gônadas (MANCINI; CASANUEVA; GIUSTINA, 2008). Manifestações clínicas adicionais da hiperprolactinemia são a obesidade e a resistência à insulina (BEN-JONATHAN *et al.*, 2006). Entretanto, a natureza da ligação existente entre hiperprolactinemia e resistência à insulina ainda não é clara.

O diagnóstico do prolactinoma requer evidência radiológica de adenoma hipofisário e achados laboratoriais documentando a presença de hiperprolactinemia sustentada. Os aumentos de PRL devidos à interferência na ação da dopamina, por uso de medicamentos ou compressão da haste hipofisária, geralmente são inferiores a 150 ng/mL. No prolactinoma, os níveis séricos de PRL se correlacionam diretamente com o tamanho tumoral. Os microprolactinomas geralmente têm níveis de PRL entre 100 e 200 ng/mL, podendo, ocasionalmente, ser detectados níveis mais baixos nesses pacientes (VILAR *et al.*, 2008). Nos macroprolactinomas, usualmente, os níveis de PRL são acima de 250 ng/mL (CASANUEVA *et al.*, 2006).

Todos os pacientes com macroprolactinoma e a maioria daqueles com microprolactinoma devem ser tratados. As indicações para o tratamento são infertilidade, efeitos neurológicos (distúrbios visuais), galactorreia incômoda, hipogonadismo de longa duração, alteração no desenvolvimento puberal e prevenção da perda óssea em mulheres devido ao hipogonadismo (CASANUEVA *et al.*, 2006). O consenso da *Pituitary Society* de 2011 não recomenda o tratamento com agonista dopaminérgico em pacientes com microprolactinomas assintomático (MELMED *et al.*, 2011). Essas mulheres devem ser acompanhadas de perto com medições periódicas da PRL para detectarem-se possíveis crescimentos tumorais (CASANUEVA *et al.*, 2006). Outras possíveis consequências da hiperprolactinemia para o metabolismo, como obesidade, resistência à insulina, inflamação e disfunção endotelial, ainda não são indicações para o seu tratamento.



O tratamento medicamentoso com agonistas dopaminérgicos, como bromocriptina e cabergolina, é considerado de escolha para os pacientes com prolactinoma, sendo possível normalizar os níveis de PRL, restaurar a função gonadal e a fertilidade e reduzir substancialmente o tamanho do tumor (COLAO, 2009). Mulheres pré-menopausa com microadenoma, que não desejam engravidar, podem ser tratadas com anticoncepcional oral ao invés de agonistas dopaminérgicos. Não existem, entretanto, estudos controlados comparando estas duas opções (MELMED *et al.*, 2011). O tratamento cirúrgico está indicado nos casos de resistência ou intolerância aos agonistas dopaminérgicos, apoplexia hipofisária com sinais neurológicos e macroadenomas císticos (que geralmente não reduzem de tamanho com o uso de agonistas dopaminérgicos), causando sintomas neurológicos.

O tratamento medicamentoso deve ser mantido por no mínimo dois a três anos, podendo, após esse período, tentar-se de reduzir ou descontinuar a medicação, se o paciente atingir níveis normais de PRL e o volume tumoral mostrar redução significativa por avaliação de imagem de ressonância nuclear magnética (CASANUEVA *et al.*, 2006).

### **1.3.1 Prolactinoma e obesidade**

O aumento da gordura visceral abdominal é um fator crítico para o desenvolvimento de intolerância à glicose, hiperinsulinemia, hipertrigliceridemia e hipertensão arterial sistêmica. A obesidade tem sido associada a muitas desordens endocrinológicas. A PRL exerce ações metabólicas em humanos e animais a partir da regulação de enzimas e transportadores associados ao metabolismo de lípidos e glicose em vários órgãos e tecidos-alvo. A hiperprolactinemia crônica em ratos, causada por uso de antagonistas dopaminérgicos ou injeções de PRL, está associada ao aumento da ingestão de alimentos e ao ganho de peso (BAPTISTA *et al.*, 2004; SAUVÉ; WOODSIDE, 2000). Em humanos, a elevação crônica da PRL tem sido descrita relacionada ao ganho de peso em pacientes com prolactinoma ou em uso de drogas antipsicóticas (BAPTISTA *et al.*, 2001; SCHMID *et al.*, 2006). Schmid *et al.* (2006) referiram que 25% dos pacientes com macroprolactinoma e 9,9% dos com microprolactinoma tinham índice de massa corporal (IMC)  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>, estando o macroprolactinoma associado à mais alta frequência de obesidade que a população em geral.

A redução da sinalização dopaminérgica em humanos obesos tem consequências metabólicas adversas, podendo estar envolvida na patogênese de vários componentes da síndrome metabólica (WANG *et al.*, 2001). Estudos revelaram que o uso da bromocriptina por curto período facilita o metabolismo da glicose, reduz a pressão sistólica e estimula o gasto energético em repouso em humanos obesos, independentemente de ingestão alimentar ou perda de peso (KOK *et al.*, 2006). A normalização dos níveis de PRL com o uso de agonista dopaminérgico leva à perda de peso em alguns pacientes. A interrupção do tônus dopaminérgico parece ser um mecanismo ligado ao ganho de peso em pacientes com hiperprolactinemia (DELGRANGE; DONCKIER; MAITER, 1999; DOKNIC *et al.*, 2002; GREENMAN; TORDJMAN; STERN, 1998; SERRI, 2007).

### **1.3.2 Prolactinoma e resistência à insulina**

A resistência à insulina pode ser definida como a inabilidade desta de exercer suas numerosas ações, apesar da secreção pelas células beta ainda se encontrar preservada (DeFRONZO; TRIPATHY, 2009). Na resistência à insulina ocorrem alterações em eventos celulares distais à interação entre a insulina e seu receptor, especialmente em músculos e tecido adiposo. A obesidade central é uma das principais características da resistência à insulina e da síndrome metabólica. O aumento da adiposidade, especialmente visceral, causa aumento do fluxo de ácidos graxos livres e inibe a ação da insulina (DUVNJAK; DUVNJAK, 2009).

A PRL influencia o metabolismo de carboidratos e a sensibilidade à insulina. A hiperprolactinemia crônica induz resposta hiperglicêmica e aumenta a resistência à insulina em roedores (REIS *et al.*, 1996; REIS; REIS; COIMBRA, 1997). Similarmente, em humanos, os prolactinomas estão associados à elevação dos níveis de glicose e insulina e insensibilidade à insulina quando comparados a controles (SCHERNTHANER *et al.*, 1985; SERI *et al.*, 1986; SERRI *et al.*, 2006; YAVUZ *et al.*, 2003). A resistência à insulina em pacientes com hiperprolactinemia não está associada à obesidade ou a parâmetros antropométricos como conteúdo de gordura, circunferência abdominal ou IMC (TUZCU *et al.*, 2009). Além do mais, o estímulo do receptor D2 está associado à melhora do peso e da tolerância à glicose em indivíduos obesos, podendo, além dos níveis de PRL, ser o modulador da sensibilidade à insulina (CINCOTTA; MEIER, 1996).

#### 1.4 Prolactinoma e adiponectina

A adiponectina é uma proteína de 244 aminoácidos e peso molecular de 30-kDa, descrita pela primeira vez em 1995, secretada principalmente pelo tecido adiposo. Também é conhecida como *adipocyte complement-related protein 30 kDa* (ACRP30). Seus níveis na circulação variam entre 5 e 30 µg/mL. A forma madura da proteína consiste de um domínio aminoterminal colágeno-símile e um domínio carboxiterminal com similaridades estruturais ao fator de complemento C1q (SCHERER *et al.*, 1995).

A adiponectina circula no sangue como trímeros, hexâmeros e complexos de alto peso molecular (HMW, seis trímeros). A adiponectina de HMW é a mais relacionada à sensibilidade à insulina. O diabetes *mellitus* (DM) do tipo 2 está associado a baixas concentrações dessa isoforma na circulação (PAJVANI *et al.*, 2004). A sensibilização à insulina mediada pela adiponectina ocorre, pelo menos em parte, pela ativação da proteína quinase ativada por adenosina monofosfato (AMPK), que aumenta a captação de glicose e oxidação de ácidos graxos pelo músculo-esquelético. A isoforma de HMW ativa a AMPK hepática, enquanto os trímeros ativam a AMPK no músculo (YAMAUCHI *et al.*, 2002). Dois receptores de adiponectina foram clonados: receptor de adiponectina do tipo 1 (AdipoR1) e do tipo 2 (AdipoR2). O AdipoR1 e o AdipoR2 são expressos predominantemente em músculos e fígado, respectivamente (Figura 2 – ANEXO A).

A adiponectina tem efeitos antidiabéticos e antiaterogênicos. As concentrações plasmáticas da adiponectina, ao contrário das outras adipocinas, reduzem com o aumento da adiposidade e estados de resistência à insulina (WEYER *et al.*, 2001). Estudos em roedores mostraram que a adiponectina desempenha importante papel na modulação da tolerância à glicose e sensibilidade à insulina. Camundongos com deficiência de adiponectina exibiram resistência à insulina grave induzida por dieta (MAEDA *et al.*, 2002). E a administração de adiponectina recombinante para ambos os roedores lipoatróficos e obesos proporciona melhora da sensibilidade à insulina e glicemia (FRUEBIS *et al.*, 2001). No fígado, a administração de adiponectina resulta em redução de glicose a partir da redução da liberação de glicose hepática (BERG *et al.*, 2001). Os dados provenientes desses estudos peconizam que a melhora da sensibilidade à insulina causada pela adiponectina ocorre pelo efeito estimulatório da adiponectina na oxidação dos lípidos e sinalização da insulina muscular e hepática.

A relação entre adiponectina e resistência à insulina foi demonstrada em diversas populações diabéticas. Estudos caso-controle em índios Pima e caucasianos saudáveis

salientam que indivíduos com níveis elevados de adiponectina são menos propensos a desenvolver DM do tipo 2 do que aqueles com baixos níveis séricos dessa adipocina (LINDSAY *et al.*, 2002; SPRANGER *et al.*, 2003).

A adiponectina exibe efeitos anti-inflamatórios, inibindo a ativação do fator nuclear  $\kappa\beta$  (NF- $\kappa\beta$ ) e propriedades antiaterogênicas, como a inibição da adesão de monócitos a células endoteliais, transformação de macrófagos em células espumosas e ativação de células endoteliais (OUCHI *et al.*, 2000). A IL-6 e o fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), por outro lado, são potentes inibidores da expressão e secreção de adiponectina em biópsias de tecido adiposo humano e culturas de células adiposas (FASSHAUER *et al.*, 2003; OUCHI *et al.*, 1999).

Os níveis de adiponectina são mais altos em fêmeas do que em machos (BÖTTNER *et al.*, 2004; PAJVANI *et al.*, 2003) e não parecem variar com a fase do ciclo menstrual (KLEIBLOVÁ; SPRINGER; HALUZÍK, 2006). Durante a gravidez, os níveis de adiponectina são mais baixos no terceiro trimestre (CATALANO *et al.*, 2006) e no período pós-parto (ASAI-SATO *et al.*, 2006), quando a sensibilidade à insulina é reduzida. A hipoadiponectinemia em grávidas está associada ao risco de diabetes gestacional (WILLIAMS *et al.*, 2004). Os níveis de adiponectina estão reduzidos na gravidez, independentemente do ganho de peso (ASAI-SATO *et al.*, 2006). A PRL suprimiu a secreção de adiponectina em camundongos *in vivo* e em cultura de tecido adiposo humano *in vitro* (NILSSON *et al.*, 2005).

O mecanismo pelo qual a PRL afeta a produção de adiponectina ainda não é claro. Ohtani *et al.* (2011) verificaram recentemente que a expressão do ácido ribonucleico (RNA) mensageiro (RNAm) da adiponectina encontra-se reduzida em glândulas mamárias de bovinos durante a lactação e que o tratamento de cultura de células epiteliais mamárias bovinas com hormônios lactogênicos aumenta a expressão do RNAm do receptor de adiponectina adipoR2, mas não a do adipoR1. As concentrações de RNAm de adiponectina nem sempre correspondem às concentrações de adiponectina circulantes, parecendo existir mecanismos transcricionais e pós-transcricionais reguladores da adiponectinemia (COMBS *et al.*, 2003). Ainda não está claro qual via de sinalização da PRL (JAK2/Stat5, PI3K/Akt, MAPK) é a mais importante para a secreção de adiponectina e se a PRL suprime a transcrição ou alguma via pós-transcricional da adiponectina. Ainda não existem estudos consistentes sobre os efeitos da PRL na adiponectina em pacientes com prolactinoma.

## **2 OBJETIVO**

### **2.1 Objetivo principal**

Avaliar os fatores clínicos e laboratoriais associados à resistência à insulina e à síndrome metabólica, como índice de massa corporal, circunferência abdominal, relação cintura/quadril, pressão arterial, perfil lipídico, modelo de avaliação da homeostase de resistência à insulina (HOMA-IR) e adiponectina, em pacientes com prolactinoma e comparar com indivíduos hígidos.

### **2.2 Objetivos secundários**

Comparar os parâmetros metabólicos de pacientes com prolactinoma descontrolado e prolactinoma controlado.

Avaliar se os níveis de prolactina correlacionam-se com o HOMA-IR e os níveis de adiponectina.

### **3 ARTIGO - PROLACTINOMA: UMA CONDIÇÃO ASSOCIADA À RESISTÊNCIA À INSULINA E HIPOADIPONECTINEMIA**

Lilian Freitas de Assunção Alves Rodrigues

Simone Magnavita Sabino Campos

Paulo Augusto Carvalho Miranda

Mariana Ferreira Bizzi

Alexandre Varela Giannetti

Antônio Ribeiro Oliveira Jr

Serviço de Endocrinologia, Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brasil.

## Resumo

**Objetivos:** A adiponectina é uma adipocina cujos níveis séricos encontram-se reduzidos na resistência à insulina. Os dados são escassos quanto ao comportamento da adiponectina em pacientes com prolactinoma. O objetivo deste estudo foi avaliar a resistência à insulina e a adiponectinemia no prolactinoma. **Pacientes e métodos:** Quarenta pacientes com prolactinoma e 40 controles (GC) foram incluídos no estudo. Prolactinomas foram alocados em dois grupos: a) 20 com sintomas de hiperprolactinemia e níveis elevados de prolactina (PRL), prolactinoma descontrolado (PRLD); b) 20 sem sintomas de hiperprolactinemia e níveis normais de PRL nos últimos 6 meses, prolactinoma controlado (PRLC). **Medidas:** circunferência abdominal (CA), relação cintura-quadril (RCQ), pressão arterial (PA), perfil lipídico (colesterol total - CT; colesterol da lipoproteína de baixa densidade - LDL-c; colesterol da lipoproteína de alta densidade - HDL-c; e triglicérides - TG), modelo de avaliação da homeostase de resistência à insulina (HOMA-IR), adiponectina e síndrome metabólica. Foram utilizados testes estatísticos paramétricos e não paramétricos, conforme o apropriado. **Resultados:** não houve diferença estatística quanto à idade, gênero, IMC, PA, CT, LDL-c entre os grupos. As variáveis CA, RCQ, TG, HOMA-IR e síndrome metabólica foram significativamente maiores no PRLD e os níveis de HDL-c e adiponectina foram significativamente menores no PRLD ( $P < 0,05$  para PRLD vs. PRLC e GC). O HOMA-IR foi de  $2,69 \pm 0,43$ ,  $1,20 \pm 0,19$  e  $1,16 \pm 0,16$  mmol/L x  $\mu$ U/mL para PRLD, PRLC e GC, respectivamente ( $P < 0,05$ , PRLD vs. PRLC e GC). Os níveis de adiponectina foram  $5,78 \pm 0,78$ ,  $10,13 \pm 0,90$  e  $17,46 \pm 1,40$   $\mu$ g/mL para PRLD, PRLC e GC, respectivamente ( $P < 0,01$  para todas as comparações). A adiponectina correlacionou-se inversamente com PRL e HOMA-IR ( $P < 0,01$ ). **Conclusões:** a hiperprolactinemia em prolactinomas descontrolados está associada à resistência à insulina. Prolactinomas controlados têm níveis de HOMA-IR similares aos de indivíduos hígidos, mas mantêm os níveis mais baixos de adiponectina. Os dados sugerem que os prolactinomas por si só estão associados a níveis reduzidos de adiponectina, o que pode ser agravado pela resistência à insulina quando níveis mais elevados de PRL são atingidos em pacientes não controlados.

**Palavras-chave:** Prolactinoma. Resistência à insulina. Hiperlipidemia. HOMA-IR. Adiponectina.

## Abstract

**Objectives:** Adiponectin is an adipocytokine whose serum levels are decreased in the insulin resistance. There are poor data concerning the adiponectin behaviour in patients with prolactinoma. This study purpose was to evaluate the insulin resistance and the adiponectinemia in the prolactinoma. **Design, patients:** Forty patients with prolactinoma and 40 controls (CG) were included in the study. Prolactinomas were divided into two groups: a) 20 with hyperprolactinemia symptoms and high prolactin (PRL) levels, uncontrolled prolactinoma (UPRL); b) 20 with no hyperprolactinemia symptoms and normal PRL levels in the last six months, controlled prolactinoma (CPRL). **Measurements:** waist circumference (WC), waist/hip ratio (WHR), blood pressure, lipid profile (total cholesterol; low density lipoprotein cholesterol - LDL-c; high density lipoprotein cholesterol - HDL-c; and triglycerides - TG), homeostasis assessment model of insulin resistance (HOMA-IR), adiponectin and metabolic syndrome. Parametric and non parametric statistical tests were used, as appropriate. **Results:** there was no statistical difference concerning age, gender, BMI, blood pressure, total cholesterol and LDL-c between the groups. The variables WC, WHR, TG, HOMA-IR and metabolic syndrome were significantly higher in the UPRL and the HDL-c levels and adiponectin were significantly lower in the UPRL ( $P < 0.05$  for UPRL vs. CPRL and CG). HOMA-IR was  $2.69 \pm 0.43$ ,  $1.20 \pm 0.19$  and  $1.16 \pm 0.16$  mmol/L x  $\mu\text{U/mL}$  for UPRL, CPRL and CG, respectively ( $P < 0.05$ , UPRL vs. CPRL and CG). The adiponectin levels were  $5.78 \pm 0.78$ ,  $10.13 \pm 0.90$  and  $17.46 \pm 1.40$   $\mu\text{g/mL}$  for UPRL, CPRL and CG, respectively ( $P < 0.01$  for all the comparisons). The adiponectin correlated inversely with PRL and HOMA-IR ( $P < 0.01$ ). **Conclusions:** the hyperprolactinemia in uncontrolled prolactinomas is associated to the insulin resistance. Controlled prolactinomas have similar HOMA-IR levels to those found in healthy subjects, but still show lower adiponectin levels. The data suggest that prolactinomas are per se a condition associated to hypoadiponectinemia, which can be exacerbated by the insulin resistance when higher PRL levels are achieved in uncontrolled patients.

**Keywords:** Prolactinoma. Insulin resistance. Hyperlipidemia. HOMA-IR. Adiponectin.



## **Introdução**

A prolactina (PRL) é um hormônio multifuncional secretado pelas células lactotróficas da hipófise, cujos receptores estão localizados em vários tecidos, como glândula mamária, ovários, hipófise e tecido adiposo<sup>1,2</sup>. Prolactinomas são adenomas da hipófise que produzem e secretam PRL e representam 40% dos adenomas hipofisários. São mais frequentes em mulheres que em homens (10:1), acometendo principalmente pacientes com idades entre 20 e 50 anos. As manifestações clínicas mais comuns são amenorreia, galactorreia, infertilidade e cefaleia<sup>3</sup>. A hiperprolactinemia crônica em roedores induz resposta hiperglicêmica e aumenta a resistência à insulina<sup>4,5</sup>. Em humanos, a hiperprolactinemia está associada a: obesidade, resistência à insulina, aumento da inflamação e disfunção endotelial<sup>6-8</sup> e o tratamento com agonista dopaminérgico parece melhorar os parâmetros metabólicos<sup>9</sup>.

A adiponectina é uma proteína de 244 aminoácidos, secretada principalmente pelos adipócitos<sup>10</sup>, com propriedades sensibilizadoras da insulina, anti-inflamatórias e antiaterogênicas<sup>11</sup>. A adiponectina melhora a sensibilidade à insulina por meio de dois mecanismos: estímulo da oxidação de ácidos graxos em músculos<sup>12</sup> e estímulo da captação da glicose em músculo e adipócitos<sup>13</sup>. A magnitude da redução da adiponectina tem relação direta com a intensidade de resistência à insulina, risco de desenvolver diabetes (DM) e obesidade<sup>14,15</sup>. Evidências indicam que a PRL pode inibir a secreção da adiponectina<sup>16</sup>. Níveis baixos de adiponectina foram vistos durante a gravidez e a lactação<sup>17</sup>, entretanto, os dados da literatura ainda são escassos quanto ao comportamento da adiponectinemia em pacientes com prolactinoma<sup>18</sup>.

O objetivo deste estudo foi avaliar a frequência dos fatores associados à resistência à insulina e os níveis séricos de adiponectina, em pacientes com prolactinoma.

## **Sujeitos e métodos**

O presente estudo consiste de avaliação transversal do perfil metabólico de 40 pacientes com prolactinoma, selecionados no Serviço de Endocrinologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais entre julho de 2008 e maio de 2010, comparados a 40 indivíduos hígidos.

### ***Sujeitos***

O total de 40 pacientes com prolactinoma foi avaliado, sendo incluídos, consecutivamente, 20 com a doença descontrolada e 20 com a doença controlada. O diagnóstico de prolactinoma foi confirmado por hiperprolactinemia persistente associada a sintomas clínicos de hiperprolactinemia e o diagnóstico de adenoma de hipófise foi feito por ressonância nuclear magnética (RNM) em todos os casos. Consideraram-se como prolactinoma descontrolado (PRLD) 20 pacientes com sintomas de hiperprolactinemia e níveis elevados de prolactina (PRL); e 20 sem os sintomas e níveis normais de PRL nos últimos seis meses foram considerados como prolactinoma controlado (PRLC). Foram incluídos como grupo-controle (GC) 40 indivíduos hígidos pareados para sexo, idade e IMC.

Foram excluídos pacientes com outras causas de elevação dos níveis de PRL, como gravidez, uso de medicamentos que interfiram na secreção de PRL, síndrome dos ovários policísticos, hipotireoidismo descontrolado e doença renal crônica. Nenhum paciente apresentava DM, hipertensão arterial sistêmica, tabagismo ou deficiência de hormônio do crescimento. Três indivíduos do grupo PRLD apresentavam hipotireoidismo controlado e um tinha insuficiência adrenal secundária, sob reposição estável nos últimos seis meses que antecederiam a coleta de sangue para o estudo.

### ***Avaliação clínica e antropometria***

A história clínica, medicações em uso e medidas antropométricas foram registradas. As medidas antropométricas e da pressão arterial foram realizadas pelo investigador principal. As mensurações do peso e da altura foram feitas utilizando-se balança de precisão e estadiômetro da marca Filizola<sup>®</sup>. O IMC foi calculado com base na razão entre o peso corporal em quilogramas e o quadrado da altura em metros ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ). O perímetro da cintura em centímetros (cm) foi aferido com fita métrica flexível e inelástica à meia-distância entre a face inferior da última costela e a porção superior da crista ilíaca<sup>19</sup>, enquanto o perímetro do quadril (cm) foi aferido na área de maior protuberância dos glúteos. A RCQ foi assim calculada como o perímetro da cintura dividido pelo perímetro do quadril. A pressão arterial foi aferida duas vezes empregando-se esfigmomanômetro aneroide, com 15 minutos de intervalo entre as medidas e com o paciente na posição sentada, sendo a média dessas medidas tomadas para cada indivíduo.

### ***Avaliação laboratorial***

Amostras de sangue venoso foram colhidas com o indivíduo em jejum de 12 horas, centrifugadas e armazenadas à temperatura de -80°C. As variáveis avaliadas foram: PRL, glicose, insulina, perfil lipídico (colesterol total – CT, colesterol da lipoproteína de baixa densidade – LDL-c, colesterol da lipoproteína de alta densidade – HDL-c e triglicérides – TG) e adiponectina. O grau de resistência à insulina foi determinado usando-se o HOMA-IR ( $\text{mmol/L} \times \mu\text{U/mL}$ ), que foi calculado com a fórmula  $[\text{HOMA-IR} = (\text{glicemia de jejum (mmol/L)} \times \text{insulina de jejum } (\mu\text{U/mL})/22,5)]$  e o valor  $\geq 2,71 \text{ mmol/L} \times \mu\text{U/mL}$  foi considerado indicativo de resistência à insulina<sup>20</sup>. As recomendações do *National Cholesterol Education Program Adult Panel III* (NCEP ATP III)<sup>21</sup> foram utilizadas para avaliação dos lipídeos e síndrome metabólica. A presença de pelos menos três dos seguintes critérios foi necessária para estabelecer o diagnóstico de síndrome metabólica:  $\text{CA} \geq 102 \text{ cm}$  em homens e  $\geq 88 \text{ cm}$  em mulheres;  $\text{TG} \geq 150 \text{ mg/dL}$ ;  $\text{HDL-c} \leq 40 \text{ mg/dL}$  em homens e  $\leq 50 \text{ mg/dL}$  em mulheres; pressão arterial  $\geq 130/85 \text{ mmHg}$  e níveis de glicemia de jejum  $\geq 100 \text{ mg/dL}$ .

Todas as amostras foram dosadas em duplicata. Os níveis de PRL foram medidos por ensaio imunoenzimático de micropartículas (*Abbott AxSYM<sup>®</sup> System*, Chicago, IL, USA), com valores de referência de 3,24 a 29,12 ng/mL. Os níveis de CT, HDL-c, TG e glicose foram avaliados pelo método de química seca (*VITROS 950<sup>®</sup>*, *Johnson & Johnson, High Wycombe*, Buckinghamshire, UK). O LDL-c foi determinado com base na equação de Friedewald, uma vez que os valores de TG foram inferiores a 400 mg/dL em todas as amostras. Os níveis de insulina foram medidos por quimioluminescência (*IMMULITE<sup>®</sup> 2000*, *Diagnostic Products Corporation*, Los Angeles, CA, EUA). Os níveis de adiponectina foram medidos por *enzyme-linked immunoabsorbent assay* (ELISA) (*LINCO Research, St. Charles*, Missouri, USA). O limite de sensibilidade do método de adiponectina descrito pelo fabricante é de 0,78 ng/mL, com variação apropriada do ensaio de 1,56 a 100 ng/mL e a variação inter e intraensaio de 2,4-8,4 e 1,0-7,4%, respectivamente.

### ***Ética***

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética local da Universidade Federal de Minas Gerais, de acordo com o protocolo ETIC 047/07 (ANEXO B). Todos os participantes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (APÊNDICE A).

### ***Análise estatística***

As variáveis foram descritas empregando-se média±erro-padrão (EP) da média. O teste Kolmogorov-Smirnov foi inicialmente utilizado para avaliação quanto à presença de distribuição normal das variáveis de estudo. Para as variáveis contínuas de distribuição paramétrica, foi então adotada a análise de variância para medidas repetidas (ANOVA) para a comparação de três médias, seguida pelo teste Bonferroni para o ajuste de comparações múltiplas. Quando necessário, as variáveis sofreram transformação logarítmica (log base 10) para o uso de testes paramétricos. As variáveis contínuas que não passaram pelo teste de normalidade foram analisadas pelo teste de Kruskal-Wallis, seguida pelo teste de Dunn para ajustar comparações múltiplas. Para a comparação entre dois grupos valeu-se dos testes T-Student ou Mann-Whitney, quando apropriado. A comparação entre as variáveis categóricas foi feita pelo teste do Qui-quadrado ( $\chi^2$ ) ou o teste Exato de Fisher, de acordo com o tamanho da amostra. As análises de correlação foram realizadas a partir do coeficiente de correlação de Spearman. Foi tomado o valor  $P < 0,05$  como índice de significância estatística. A análise estatística foi realizada com o auxílio dos *softwares Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS, Chicago, IL, USA), versão 11.0, e Tinn-R (de domínio público), versão 1.17.2.4.

## **Resultados**

### ***Características dos pacientes e controles***

As Tabelas 1 e 2 mostram as características dos prolactinomas e controles.

As idades dos pacientes com prolactinomas e controles variaram entre 18 e 57 anos ( $35,85 \pm 1,8$  anos) e 19 e 58 anos ( $37,68 \pm 1,55$  anos), respectivamente. Os pacientes e controles foram pareados para idade e, mesmo após separarem-se os prolactinomas quanto ao controle da doença, não houve diferença significativa entre os grupos quanto à idade ( $33,95 \pm 2,33$ ,  $39,45 \pm 2,57$  e  $37,68 \pm 1,55$  anos para PRLD, PRLC e GC, respectivamente;  $P > 0,05$ ). O gênero feminino esteve presente em 34/40 (85%) prolactinomas, sendo 16/20 (80%) do grupo PRLD e 18/20 (90%) do grupo PRLC ( $P > 0,05$ ), mostrando, assim, mais alto percentual do gênero feminino em ambos os grupos de prolactinomas.

Pacientes com micro e macroprolactinoma foram incluídos no estudo, sendo que 16/20 (80%) do grupo PRLD e 9/20 (45%) do grupo PRLC tinham macroadenoma de hipófise ( $P = 0,048$ ), destacando-se frequência de macroadenomas mais alta no grupo

PRLD. Estavam em tratamento com agonista dopaminérgico 17/20 (85%) pacientes do grupo PRLD e 20/20 (100%) do grupo PRLC ( $P>0,05$ ), enquanto 3/40 (15%) indivíduos do grupo PRLD ainda não tinham iniciado o tratamento medicamentoso do prolactinoma. Entre os pacientes em uso de agonista dopaminérgico, 13/17 (76%) do grupo PRLD e 14/20 (70%) do grupo PRLC estavam em uso de cabergolina ( $P>0,05$ ), enquanto os demais estavam em uso de bromocriptina. Não houve diferença significativa quanto à dose do agonista dopaminérgico no momento da coleta do exame. O tratamento neurocirúrgico foi realizado em 7/20 (35%) pacientes do grupo PRLD e 3/20 (15%) do grupo PRLC ( $P>0,05$ ). Os pacientes do grupo PRLD estavam em tratamento por menos tempo que o grupo PRLC ( $27,36\pm 6,66$  e  $50,07\pm 6,25$  meses;  $P=0,01$ ).

### ***Perfil antropométrico e bioquímico de pacientes versus controles***

A Tabela 2 mostra o perfil antropométrico e bioquímico dos prolactinomas e controles.

Os pacientes com prolactinoma apresentaram níveis mais elevados de PRL ( $113,56\pm 27,47$  vs.  $13,74\pm 1,08$  ng/mL,  $P<0,01$ ), insulina ( $8,06\pm 0,95$  vs.  $4,94\pm 0,56$   $\mu$ U/mL,  $P<0,05$ ) e HOMA-IR ( $1,95\pm 0,26$  vs.  $1,16\pm 0,16$  mmol/L x  $\mu$ U/mL,  $P<0,05$ ), além de níveis mais baixos de adiponectina ( $7,96\pm 0,68$  vs.  $17,46\pm 1,40$   $\mu$ g/mL,  $P<0,01$ ) que os controles. Não houve diferença significativa entre os dois grupos quanto a: CA, RCQ, CT, LDL-c, HDL-c, TG e glicemia.

### ***Descrição do perfil antropométrico dos prolactinomas descontrolados, prolactinomas controlados e controles***

As Tabelas 3 e 4 exibem o perfil antropométrico dos pacientes com prolactinoma de acordo com o controle da doença (prolactinoma descontrolado e prolactinoma controlado) e controles.

Os pacientes e controles foram pareados para IMC e, mesmo após separar os prolactinomas quanto ao controle da doença, não houve diferença significativa entre os grupos quanto ao IMC ( $28,62\pm 1,39$ ,  $25,17\pm 1,01$  e  $26,15\pm 0,69$  kg/m<sup>2</sup>,  $P>0,05$ ). A frequência de IMC entre 25 e 30 kg/m<sup>2</sup> foi de 6/20 (30%), 6/20 (30%) e 12/40 (30%) para PRLD, PRLC e GC, respectivamente, e a frequência de IMC  $>30$  kg/m<sup>2</sup> foi de 8/20 (40%), 3/20 (15%) e 8/40 (20%) para PRLD, PRLC e GC, respectivamente ( $P>0,05$ ).

Ainda que pareados para IMC, a avaliação da CA mostrou diferença significativa entre PRLD e PRLC ( $95,55\pm 3,29$ ,  $85,40\pm 2,57$  e  $89,37\pm 2,07$  cm para PRLD, PRLC e GC,

respectivamente;  $P < 0,05$  para PRLD vs. PRLC), o mesmo ocorrendo na avaliação da CA dos pacientes do gênero feminino ( $96,75 \pm 3,98$ ,  $83,89 \pm 2,59$  e  $88,78 \pm 2,38$  cm para PRLD, PRLC e GC, respectivamente;  $P < 0,05$  para PRLD vs. PRLC), não ocorrendo diferença para as demais comparações.

A RCQ foi significativamente maior no grupo PRLD ( $0,92 \pm 0,02$ ,  $0,85 \pm 0,02$  e  $0,86 \pm 0,01$  para PRLD, PRLC e GC, respectivamente;  $P < 0,01$ , para PRLD vs. PRLC e PRLD vs. GC), não se verificando diferença entre PRLC e GC. Na avaliação dos pacientes do gênero feminino, a RCQ também foi significativamente maior no grupo PRLD ( $0,93 \pm 0,02$ ,  $0,84 \pm 0,02$  e  $0,85 \pm 0,01$  para PRLD, PRLC e GC, respectivamente;  $P < 0,01$  PRLD vs. PRLC e PRLD vs. GC), sem diferença entre PRLC e GC.

Não houve diferença significativa entre os grupos quanto à pressão arterial sistólica ( $108 \pm 2,77$ ,  $111 \pm 3,30$  e  $112 \pm 2,69$  mmHg para PRLD, PRLC e GC, respectivamente;  $P > 0,05$ ) e pressão arterial diastólica ( $72 \pm 2,17$ ,  $72 \pm 2,55$  e  $75 \pm 1,81$  mmHg, para PRLD, PRLC e GC, respectivamente;  $P > 0,05$ ).

### ***Descrição do perfil bioquímico dos prolactinomas descontrolados, prolactinomas controlados e controles***

As Tabelas 3 e 4 mostram o perfil bioquímico dos pacientes com prolactinoma de acordo com o controle da doença (prolactinoma descontrolado e prolactinoma controlado) e controles.

Os níveis de PRL foram significativamente mais altos no grupo PRLD ( $211,42 \pm 45,66$ ,  $15,69 \pm 2,45$  e  $13,74 \pm 1,08$  ng/mL para PRLD, PRLC e GC, respectivamente;  $P < 0,05$  para PRLD vs. PRLC e PRLD vs. GC), sem diferença entre PRLC e GC (Gráfico 1). No entanto, não se constatou diferença significativa entre os níveis de PRL por ocasião do diagnóstico do prolactinoma ( $1257,94 \pm 567,19$  e  $532,15 \pm 195,16$  ng/mL para PRLD e PRLC, respectivamente;  $P > 0,05$ ).

Não foi registrada diferença significativa entre os grupos quanto ao CT ( $191,45 \pm 12,15$ ,  $178,58 \pm 8,38$  e  $188,85 \pm 5,06$  mg/dL para PRLD, PRLC e GC, respectivamente;  $P > 0,05$ ) e LDL-c ( $114,30 \pm 11,34$ ,  $107,21 \pm 7,40$  e  $119,83 \pm 4,84$  mg/dL para PRLD, PRLC e GC, respectivamente;  $P > 0,05$ ). Os níveis de HDL-c foram significativamente mais baixos no grupo PRLD ( $42,20 \pm 3,02$ ,  $53,68 \pm 3,12$  e  $50,48 \pm 1,66$  mg/dL para PRLD, PRLC e GC, respectivamente;  $P < 0,05$  para PRLD vs. PRLC e PRLD vs. GC), não se apurando diferença entre PRLC e GC. Os níveis de TG foram significativamente mais altos no grupo PRLD ( $174,80 \pm 25,29$ ,  $92,95 \pm 13,14$  e  $93,03 \pm 6,19$

mg/dL para PRLD, PRLC e GC, respectivamente;  $P < 0,05$  para PRLD vs. PRLC e PRLD vs. GC), não ocorrendo diferença entre PRLC e GC. Dois pacientes do grupo PRLC estavam em uso de estatinas.

Não houve diferença significativa nos níveis de glicose entre os grupos ( $95,75 \pm 2,94$ ,  $89,65 \pm 3,69$ ,  $89,59 \pm 2,27$  mg/dL para PRLD, PRLC e GC, respectivamente;  $P > 0,05$ ). Os níveis de insulina foram significativamente mais altos no grupo PRLD ( $10,92 \pm 1,55$ ,  $5,19 \pm 0,68$  e  $4,94 \pm 0,56$   $\mu\text{U/mL}$  para PRLD, PRLC e GC, respectivamente;  $P < 0,01$  para PRLD vs. PRLC e PRLD vs. GC), não havendo diferença significativa entre PRLC e GC.

O HOMA-IR foi significativamente maior no grupo PRLD ( $2,69 \pm 0,43$ ,  $1,20 \pm 0,19$  e  $1,16 \pm 0,16$  mmol/L x  $\mu\text{U/mL}$  para PRLD, PRLC e GC, respectivamente;  $P < 0,05$  para PRLD vs. PRLC e  $P < 0,01$  para PRLD vs. GC), sem diferença entre os grupos PRLC e GC (Gráfico 1).

Os níveis de adiponectina apresentaram diferenças significativas para as comparações entre os três grupos ( $5,78 \pm 0,78$ ,  $10,13 \pm 0,90$  e  $17,46 \pm 1,40$   $\mu\text{g/mL}$  para PRLD, PRLC e GC, respectivamente;  $P < 0,01$  para todas as comparações) (Gráfico 1).

A síndrome metabólica ocorreu em 8/20 (40%) pacientes do grupo PRLD, 2/19 (10%) do grupo PRLC e 5/39 (13%) do grupo GC ( $P < 0,05$  para PRLD vs. PRLC e  $P = 0,01$  para PRLD vs. GC), não ocorrendo diferença entre PRLC e GC. O grupo PRLD apresentou frequência mais alta de HDL-c e TG alterados, de acordo com as recomendações do NCEP-ATPIII.

As diferenças estatísticas entre as variáveis estudadas não foram modificadas quando foram analisados apenas os pacientes em uso de agonista dopaminérgico e excluídos os três do grupo PRLD ainda sem tratamento.

### ***Análise de correlações***

#### **PROLACTINA**

Na avaliação de todos os pacientes como um único grupo, houve correlação inversa entre os níveis de PRL e adiponectina ( $r = -0,42$ ,  $P < 0,05$ ).

Estudando os pacientes com prolactinoma como um grupo, detectou-se correlação direta entre os níveis de PRL e CA, RCQ e HOMA-IR ( $r = 0,32$ ,  $0,41$  e  $0,32$ , respectivamente;  $P < 0,05$ ) e inversa entre os níveis de PRL e adiponectina ( $r = -0,38$ ,  $P < 0,05$ ).

Na investigação dos grupos PRLD e PRLC, não houve correlação entre os níveis de PRL e as demais variáveis.

Houve correlação inversa, considerando-se o grupo GC, entre os níveis de PRL e IMC e CA ( $r = -0,47$  e  $-0,45$ , respectivamente;  $P < 0,05$ ).

#### HOMA-IR

Avaliando-se todos os pacientes como um único grupo, houve correlação direta entre HOMA-IR e IMC, CA, RCQ, TG e síndrome metabólica ( $r = 0,56, 0,55, 0,47, 0,47, 0,48$ , respectivamente;  $P < 0,01$ ) e inversa entre HOMA-IR e HDL-c e adiponectina ( $r = 0,42$  e  $-0,54$ , respectivamente;  $P < 0,01$ ).

No estudo dos pacientes com prolactinoma como um grupo, houve correlação direta entre HOMA-IR e IMC, CA, RCQ, PRL, TG e síndrome metabólica ( $r = 0,60, 0,61, 0,53, 0,32, 0,58, 0,52$ ; respectivamente;  $P < 0,01$ , exceto para correlação com PRL que  $P < 0,05$ ) e inversa entre HOMA-IR e HDL-c e adiponectina ( $r = -0,40$  e  $-0,53$ , respectivamente;  $P < 0,01$ ).

Na avaliação do grupo PRLD, constatou-se correlação direta entre HOMA-IR e IMC, CA, RCQ e TG ( $r = 0,69, 0,64, 0,56, 0,54$ , respectivamente;  $P < 0,01$ ).

Em relação ao grupo PRLC, houve correlação direta entre HOMA-IR e TG ( $r = 0,61$ ,  $P < 0,01$ ).

A correlação foi direta, no grupo GC, entre HOMA-IR e IMC, CA, RCQ e síndrome metabólica ( $r = 0,46, 0,45, 0,34$  e  $0,35$ , respectivamente;  $P < 0,05$ ) e inversa entre HOMA-IR e adiponectina ( $r = -0,44$ ,  $P < 0,01$ ).

#### ADIPONECTINA

Na avaliação de todos os pacientes como um único grupo, houve correlação direta entre os níveis de adiponectina e HDL-c ( $r = 0,48$ ,  $P < 0,01$ ) e inversa entre os níveis de adiponectina e IMC, CA, RCQ, PRL, TG, HOMA-IR e síndrome metabólica ( $r = -0,35, -0,33, -0,46, -0,42, -0,38, -0,54, -0,38$ , respectivamente;  $P < 0,01$ ).

Investigando os pacientes com prolactinoma como um grupo, a correlação foi direta entre os níveis de adiponectina e HDL ( $r = 0,65$ ,  $P < 0,01$ ) e inversa entre os níveis de adiponectina e IMC, CA, RCQ, PRL, TG, HOMA-IR e síndrome metabólica ( $r = -0,53, -0,53, -0,49, -0,32, -0,57, -0,53, -0,47$ , respectivamente;  $P < 0,01$ ).

Em relação ao grupo PRLD, houve correlação direta entre os níveis de adiponectina e HDL-c ( $r = 0,68$ ,  $P < 0,01$ ).



Na avaliação do grupo PRLC, detectou-se correlação inversa entre os níveis de adiponectina e TG ( $r = -0,68$ ,  $P < 0,01$ ).

Houve correlação direta, considerando-se o grupo GC, entre os níveis de adiponectina e HDL-c ( $r = 0,38$ ,  $P < 0,05$ ) e inversa entre os níveis de adiponectina e RCQ e HOMA-IR ( $r = -0,36$  e  $-0,44$ , respectivamente;  $P < 0,05$  e  $< 0,01$ , respectivamente).

## **Discussão**

A resistência à insulina exerce importante papel na fisiopatologia do DM e está associada a várias desordens metabólicas, como obesidade, hipertensão arterial sistêmica, dislipidemia, doença cardiovascular aterosclerótica e síndrome metabólica<sup>22</sup>. A hiperprolactinemia, por outro lado, apresenta consequências metabólicas ainda pouco definidas. O presente estudo avaliou o perfil metabólico de pacientes com prolactinoma e comparou os resultados com indivíduos hígidos.

A hiperprolactinemia crônica tem sido descrita como associada ao ganho de peso em pacientes com prolactinoma ou na hiperprolactinemia relacionada ao uso de drogas antipsicóticas<sup>23-25</sup>. Em contrapartida, o uso de agonista dopaminérgico e a redução dos níveis de PRL foram associados à redução do peso<sup>26,27</sup>. Recente estudo retrospectivo<sup>6</sup> demonstrou prevalência de obesidade nos pacientes com macroprolactinoma similar à de pacientes com doença de Cushing e acromegalia e significativamente mais alta do que a população geral. Os pacientes com prolactinoma da presente investigação apresentaram obesidade em 40% do grupo PRLD e 15% do grupo PRLC.

A análise da CA e RCQ foi descrita em todos os sujeitos e apenas no gênero feminino, não ocorrendo modificação dos resultados. O gênero masculino não foi analisado quando a CA e RCQ devido ao reduzido número de pacientes. Os prolactinomas e controles foram pareados para IMC, entretanto, ao avaliar os prolactinomas de acordo com o controle da doença, a CA e a RCQ foram maiores no grupo PRLD que no grupo PRLC. Existiu correlação direta entre CA e RCQ e os níveis de PRL, sugerindo atuação dos níveis de PRL na adiposidade visceral. A CA e RCQ também se correlacionaram com HOMA-IR (resistência à insulina).

Os níveis de HDL-c encontraram-se mais baixos e os níveis de TG, por outro lado, mais elevados no grupo PRLD quando comparado aos demais grupos. A maior CA e RCQ (adiposidade visceral) no grupo PRLD pode ter influenciado os valores do HDL-c e TG. A elevação dos TG<sup>28</sup> e a redução HDL-c<sup>29</sup> em pacientes com prolactinoma já foram

referenciadas em estudos prévios. Os mecanismos para essas alterações não estão completamente elucidados. Receptores de PRL foram isolados no tecido adiposo humano e *in vitro* a PRL reduz a atividade da lipase lipoproteica, demonstrando-se o efeito direto da PRL no metabolismo dos lípides<sup>2</sup>. Também tem sido evidenciado que o tecido adiposo produz PRL, entretanto, não se sabe quanto dessa PRL é secretada na circulação<sup>30</sup>.

A resistência à insulina pode ser definida como a redução da resposta dos tecidos-alvo, como músculo-esquelético, fígado e adipócitos, à insulina, sendo um forte preditor para DM<sup>31</sup>. O HOMA-IR é um método simples para avaliar a resistência à insulina e está altamente correlacionado com o *clamp* euglicêmico hiperinsulinêmico<sup>32</sup>. Estudos têm demonstrado alterações no HOMA-IR e *clamp* euglicêmico-hiperinsulinêmico em pacientes com prolactinoma<sup>8,33</sup>. A média do HOMA-IR de 2,69 mmol/L x  $\mu$ U/mL no grupo PRLD foi significativamente mais alta que nos demais grupos e, apesar de estar abaixo do valor de corte proposto para a população brasileira ( $\geq 2,71$  mmol/L x  $\mu$ U/mL), foi mais alta que a média para a mesma população normal (1,66 mmol/L x  $\mu$ U/mL)<sup>20</sup>. No grupo PRLD, 40% dos pacientes apresentaram o índice HOMA-IR  $\geq 2,71$  mmol/L x  $\mu$ U/mL. Além disso, o HOMA-IR se correlacionou diretamente com os níveis séricos de PRL. Em estudo recente, Tuzcu *et al.*, utilizando-se da técnica do *clamp* euglicêmico em pacientes com hiperprolactinemia, encontraram associação entre PRL e resistência à insulina, independentemente de IMC ou CA<sup>33</sup>. Os receptores de PRL estão localizados nas células beta do pâncreas e parecem aumentar a liberação da insulina a partir da ativação da Stat5<sup>34</sup>. A PRL pode causar alterações no metabolismo de carboidratos e resistência à insulina pelos efeitos nos receptores de insulina (*down regulation*) e/ou defeitos após o receptor de insulina<sup>7</sup>. O estímulo do receptor D2 está associado à melhora do peso e da tolerância à glicose em indivíduos obesos, podendo, além dos níveis de PRL, ser o modulador da sensibilidade à insulina<sup>35</sup>.

A adiponectina é um hormônio secretado pelo tecido adiposo e possui propriedades sensibilizadoras da ação da insulina. Os níveis de adiponectina encontram-se reduzidos na obesidade e resistência à insulina<sup>14</sup>. Estudos têm demonstrado relação inversa entre adiponectina e risco de desenvolver DM. Evidências indicam que a PRL reduz a secreção de adiponectina do tecido adiposo humano *in vitro* e em camundongos *in vivo*<sup>16,17</sup>. Baixos níveis séricos de adiponectina foram descritos na gravidez e lactação<sup>17,36,37</sup>. Os mecanismos por meio dos quais a PRL reduz a secreção da adiponectina ainda não são claros. A presença de receptores de PRL no tecido adiposo e a redução do conteúdo e da secreção de adiponectina em cultura de adipócitos humanos e tecido adiposo pela PRL

sugerem efeito direto da PRL na inibição da secreção dessa adipocina. As concentrações de RNA mensageiro da adiponectina nem sempre correspondem às concentrações de adiponectina circulantes, indicando a existência de mecanismos transcricionais e pós-transcricionais reguladores da adiponectinemia<sup>38</sup>. No entanto, ainda não está claro se a PRL suprime a transcrição ou alguma via pós-transcricional da adiponectina.

Neste estudo, os níveis de adiponectina encontraram-se diminuídos em pacientes com prolactinoma quando comparados a indivíduos hígidos. O controle do prolactinoma elevou apenas parcialmente a adiponectina sem, no entanto, elevar os valores àqueles observados em controles. Os níveis mais baixos de adiponectina nos pacientes com PRLD podem ter sido causados pela maior obesidade visceral nesse grupo. Além disso, a adiponectina correlacionou-se inversamente com PRL, HOMA-IR e síndrome metabólica, confirmando a redução dessa adipocina em estados de resistência à insulina. A mais alta frequência de síndrome metabólica, além de elevação do HOMA-IR e redução dos níveis de adiponectina, no grupo PRLD sugerem risco mais elevado de DM e doença cardiovascular em pacientes com prolactinoma descontrolado.

A presente pesquisa apresentou a limitação do uso apenas de medidas antropométricas (CA e RCQ) para avaliação da distribuição da gordura corporal. A tomografia computadorizada e RNM são consideradas padrão-ouro para medir a gordura visceral<sup>39</sup>. A bioimpedância e a absorpciometria dual de Raios-X (DXA) avaliam a distribuição de gordura corpórea e o uso destes métodos poderia ter ajudado a comparar os grupos de acordo com a porcentagem de massa adiposa. Alguns autores ressaltaram que a medida da CA pode ser igual ou superior à bioimpedância e DXA na predição da gordura corporal e risco metabólico<sup>40-42</sup>. Apesar de não ter usado o padrão-ouro para avaliar a gordura visceral, estudos documentaram que a CA correlaciona-se fortemente à RNM<sup>43</sup>. Além disso, a CA e o diâmetro sagital abdominal pela tomografia predizem risco cardiovascular da mesma maneira<sup>44</sup>.

## **Conclusões**

A hiperprolactinemia em prolactinomas descontrolados está associada à resistência à insulina, como demonstrado pelas reduções do HDL-c, elevações dos TG e do HOMA-IR e alterações na CA e RCQ nas mulheres. Prolactinomas controlados têm medidas da CA, níveis de HDL-c e TG e HOMA-IR similares às de indivíduos hígidos, mas mantêm os níveis mais baixos de adiponectina. Os dados revelam que os prolactinomas por si só

estão associados a níveis reduzidos de adiponectina, o que pode ser agravado pela resistência à insulina quando níveis mais elevados de PRL são atingidos em pacientes não controlados. O encontro de resistência à insulina e hipoadiponectinemia em pacientes com prolactinoma descontrolado e a presença de melhores parâmetros em pacientes com a doença controlada reforça a necessidade do controle adequado dos pacientes com prolactinoma, podendo reduzir o risco de DM e de doenças cardiovasculares.

### **Conflitos de interesse**

Os autores deste estudo não têm conflitos de interesse a declarar.

### **Agradecimentos**

Os autores agradecem aos voluntários que aceitaram participar deste estudo e o suporte financeiro da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG) e Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq).

### **Referências**

1. Freeman M, Kanyicska B, Lerant A, Nagy G. Prolactin: structure, function, and regulation of secretion. *Physiol Rev.* 2000 Oct; 80(4):1523-631.
2. Ling C, Svensson L, Odén B, Weijdegård B, Edén B, Edén S, *et al.* Identification of functional prolactin (PRL) receptor gene expression: PRL inhibits lipoprotein lipase activity in human white adipose tissue. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003 Apr; 88(4):1804-8.
3. Casanueva F, Molitch M, Schlechte J, Abs R, Bonert V, Bronstein M, *et al.* Guidelines of the Pituitary Society for the diagnosis and management of prolactinomas. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2006 Aug; 65(2):265-73.
4. Reis F, Reis A, Coimbra C. Effects of hyperprolactinaemia on glucose tolerance and insulin release in male and female rats. *J Endocrinol.* 1997 Jun; 153(3):423-8.
5. Reis FM, Ribeiro-de-Oliveira A, Guerra RM, Reis AM, Coimbra CC. Blood glucose and prolactin in hyperprolactinemic rats exposed to restraint and surgical stress. *Life Sci.* 1996; 58(2):155-61.
6. Schmid C, Goede D, Hauser R, Brändle M. Increased prevalence of high Body Mass Index in patients presenting with pituitary tumours: severe obesity in patients with macroprolactinoma. *Swiss Med Wkly.* 2006 Apr; 136(15-16):254-8.

7. Schernthaner G, Prager R, Punzengruber C, Luger A. Severe hyperprolactinaemia is associated with decreased insulin binding in vitro and insulin resistance in vivo. *Diabetologia*. 1985 Mar; 28(3):138-42.
8. Yavuz D, Deyneli O, Akpinar I, Yildiz E, Gözü H, Sezgin O, *et al.* Endothelial function, insulin sensitivity and inflammatory markers in hyperprolactinemic premenopausal women. *Eur J Endocrinol*. 2003 Sep; 149(3):187-93.
9. Serri O, Li L, Mamputu J, Beauchamp M, Maingrette F, Renier G. The influences of hyperprolactinemia and obesity on cardiovascular risk markers: effects of cabergoline therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006 Apr; 64(4):366-70.
10. Scherer P, Williams S, Fogliano M, Baldini G, Lodish H. A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes. *J Biol Chem*. 1995 Nov; 270(45):26746-9.
11. Krakoff J, Funahashi T, Stehouwer CD, Schalkwijk CG, Tanaka S, Matsuzawa Y, *et al.* Inflammatory markers, adiponectin, and risk of type 2 diabetes in the Pima Indian. *Diabetes Care*. 2003 Jun; 26(6):1745-51.
12. Fruebis J, Tsao T, Javorschi S, Ebbets-Reed D, Erickson M, Yen F, *et al.* Proteolytic cleavage product of 30-kDa adipocyte complement-related protein increases fatty acid oxidation in muscle and causes weight loss in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001 Feb; 98(4):2005-10.
13. Yamauchi T, Kamon J, Minokoshi Y, Ito Y, Waki H, Uchida S, *et al.* Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nat Med*. 2002 Nov; 8(11):1288-95.
14. Lindsay R, Funahashi T, Hanson R, Matsuzawa Y, Tanaka S, Tataranni P, *et al.* Adiponectin and development of type 2 diabetes in the Pima Indian population. *Lancet*. 2002 Jul; 360(9326):57-8.
15. Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, Hotta K, Matsuzawa Y, Pratley R, *et al.* Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001 May; 86(5):1930-5.
16. 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 Jun; 331(4):1120-6.
17. Asai-Sato M, Okamoto M, Endo M, Yoshida H, Murase M, Ikeda M, *et al.* Hypoadiponectinemia in lean lactating women: Prolactin inhibits adiponectin secretion from human adipocytes. *Endocr J*. 2006 Aug; 53(4):555-62.
18. Berinder K, Nyström T, Höybye C, Hall K, Hulting AL. Insulin sensitivity and lipid profile in prolactinoma patients before and after normalization of prolactin by dopamine agonist therapy. *Pituitary*. 2010 Dec. [epub ahead of print]

19. Klein S, Allison DB, Heymsfield SB, Kelley DE, Leibel RL, Nonas C, *et al.* Waist Circumference and Cardiometabolic Risk: a Consensus Statement from Shaping America's Health: Association for Weight Management and Obesity Prevention; NAASO, the Obesity Society; the American Society for Nutrition; and the American Diabetes Association. *Obesity* (Silver Spring). 2007 May; 15(5):1061-7.
20. Geloneze B, Repetto E, Geloneze S, Tambascia M, Ermetice M. The threshold value for insulin resistance (HOMA-IR) in an admixed population IR in the Brazilian Metabolic Syndrome Study. *Diabetes Res Clin Pract.* 2006 May; 72(2):219-20.
21. Expert Panel on Detection E, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA.* 2001 May; 285(19):2486-97.
22. DeFronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care.* 1991 Mar; 14(3):173-94.
23. Baptista T, Lacruz A, Meza T, Contreras Q, Delgado C, Mejías M, *et al.* Antipsychotic drugs and obesity: is prolactin involved? *Can J Psychiatry.* 2001 Nov; 46(9):829-34.
24. 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 Jul; 147(1):77-84.
25. Delgrange E, Donckier J, Maiter D. Hyperprolactinaemia as a reversible cause of weight gain in male patients? *Clin Endocrinol (Oxf).* 1999 Feb; 50(2):271.
26. Greenman Y, Tordjman K, Stern N. Increased body weight associated with prolactin secreting pituitary adenomas: weight loss with normalization of prolactin levels. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1998 May; 48(5):547-53.
27. Yermus R, Ezzat S. Does normalization of prolactin levels result in weight loss in patients with prolactin secreting pituitary adenomas? *Clin Endocrinol (Oxf).* 2002 Apr; 56(4):562.
28. Pelkonen R, Nikkilä E, Grahne B. Serum lipids, postheparin plasma lipase activities and glucose tolerance in patients with prolactinoma. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1982 Apr; 16(4):383-90.
29. Heshmati H, Turpin G, de Gennes J. Chronic hyperprolactinemia and plasma lipids in women. *Klin Wochenschr.* 1987 Jun; 65(11):516-9.
30. Hugo ER, Borcharding DC, Gersin KS, Loftus J, Ben-Jonathan N. Prolactin release by adipose explants, primary adipocytes, and LS14 adipocytes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 Oct; 93(10):4006-12.

31. DeFronzo RA, Tripathy D. Skeletal muscle insulin resistance is the primary defect in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2009 Nov; 32 Suppl 2:S157-63.
32. Bonora E, Targher G, Alberiche M, Bonadonna RC, Saggiani F, Zenere MB, *et al.* Homeostasis model assessment closely mirrors the glucose clamp technique in the assessment of insulin sensitivity: studies in subjects with various degrees of glucose tolerance and insulin sensitivity. *Diabetes Care*. 2000 Jan; 23(1):57-63.
33. Tuzcu A, Yalaki S, Arikan S, Gokalp D, Bahcec M, Tuzcu S. Evaluation of insulin sensitivity in hyperprolactinemic subjects by euglycemic hyperinsulinemic clamp technique. *Pituitary*. 2009; 12(4):330-4.
34. Galsgaard ED, Nielsen JH, Møldrup A. Regulation of prolactin receptor (PRLR) gene expression in insulin-producing cells. Prolactin and growth hormone activate one of the rat prlr gene promoters via STAT5a and STAT5b. *J Biol Chem*. 1999 Jun; 274(26):18686-92.
35. Cincotta AH, Meier AH. Bromocriptine (Ergoset) reduces body weight and improves glucose tolerance in obese subjects. *Diabetes Care*. 1996 Jun; 19(6):667-70.
36. Fuglsang J, Sandager P, Frystyk J, Møller N, Flyvbjerg A, Ovesen P. Alterations in circulating adiponectin levels occur rapidly after parturition. *Eur J Endocrinol*. 2010 Jul; 163(1):69-73.
37. Fuglsang J, Skjaerbaek C, Frystyk J, Flyvbjerg A, Ovesen P. A longitudinal study of serum adiponectin during normal pregnancy. *BJOG*. 2006 Jan; 113(1):110-3.
38. Combs TP, Berg AH, Rajala MW, Klebanov S, Iyengar P, Jimenez-Chillaron JC, *et al.* Sexual differentiation, pregnancy, calorie restriction, and aging affect the adipocyte-specific secretory protein adiponectin. *Diabetes*. 2003 Feb; 52(2):268-76.
39. Shen W, Wang Z, Punyanita M, Lei J, Sinav A, Kral JG, *et al.* Adipose tissue quantification by imaging methods: a proposed classification. *Obes Res*. 2003 Jan; 11(1):5-16.
40. Shen W, Punyanitya M, Chen J, Gallagher D, Albu J, Pi-Sunyer X, *et al.* Waist circumference correlates with metabolic syndrome indicators better than percentage fat. *Obesity (Silver Spring)*. 2006 Apr; 14(4):727-36.
41. dos Santos RE, Aldrighi JM, Lanz JR, Ferezin PC, Marone MM. Relationship of body fat distribution by waist circumference, dual-energy X-ray absorptiometry and ultrasonography to insulin resistance by homeostasis model assessment and lipid profile in obese and non-obese postmenopausal women. *Gynecol Endocrinol*. 2005 Nov; 21(5):295-301.
42. Bosity-Westphal A, Geisler C, Onur S, Korth O, Selberg O, Schrezenmeir J, *et al.* Value of body fat mass vs anthropometric obesity indices in the assessment of metabolic risk factors. *Int J Obes (Lond)*. 2006 Mar; 30(3):475-83.

43. Hoenig MR. MRI sagittal abdominal diameter is a stronger predictor of metabolic syndrome than visceral fat area or waist circumference in a high-risk vascular cohort. *Vasc Health Risk Manag.* 2010; 6:629-33.
44. Pouliot MC, Després JP, Lemieux S, Moorjani S, Bouchard C, Tremblay A, *et al.* Waist circumference and abdominal sagittal diameter: best simple anthropometric indexes of abdominal visceral adipose tissue accumulation and related cardiovascular risk in men and women. *Am J Cardiol.* 1994 Mar; 73(7):460-8.



Tabela 1. Descrição dos pacientes portadores de prolactinomas quanto ao gênero, tamanho do tumor, uso de agonista dopaminérgico, tipo de agonista dopaminérgico e tratamento cirúrgico

VARIÁVEL	Grupo				P-valor	Total	
	PRLD		PRLC			N	%
	N	%	N	%			
<b>Gênero</b>							
Feminino	16	80	18	90	NS	34	85
Masculino	4	20	2	10		6	15
<b>Tamanho do tumor</b>							
Macroadenoma ( $\geq 1$ cm)	16	80	9	45	0,048	25	63
Microadenoma ( $< 1$ cm)	4	20	11	55		15	37
<b>Agonista dopaminérgico</b>							
Sim	17	85	20	100	NS	37	85
Não	3	15	0	0		3	15
<b>Tipo de agonista</b>							
Bromocriptina	4	24	6	30	NS	10	27
Cabergolina	13	76	14	70		27	73
<b>Cirurgia</b>							
Sim	7	35	3	15	NS	10	25
Não	13	65	17	85		30	75

PRLD, prolactinoma descontrolado; PRLC, prolactinoma controlado; NS, não significativo.

Tabela 2. Análise comparativa das diferenças entre prolactinomas e controles

<b>Variável</b>	<b>Prolactinomas (N=40)</b>	<b>Controles (N=40)</b>	<b>P-valor</b>
<b>Idade</b> (anos)	35,85±1,80	37,68±1,55	NS
<b>IMC*</b> (kg/m <sup>2</sup> )	26,89±0,89	26,15±0,69	NS
<b>CA</b> (cm)	90,53±2,23	89,37±2,07	NS
<b>CA Feminino</b>	89,94±2,54	88,78±2,38	NS
<b>RCQ</b> (cm/cm)	0,89±0,01	0,86±0,01	NS
<b>RCQ Feminino</b>	0,88±0,02	0,85±0,01	NS
<b>PRL</b> (ng/mL)	113,56±27,47	13,74 ±1,08	<0,01
<b>CT</b> (mg/dL)	185,18±7,43	188,85 ±5,06	NS
<b>LDL-c</b> (mg/dL)	110,00±6,78	119,83±4,84	NS
<b>HDL-c</b> (mg/dL)	47,31±2,31	50,48±1,66	NS
<b>TG</b> (mg/dL)	134,92±15,74	93,03±6,19	NS
<b>Glicose</b> (mg/dL)	92,70±2,38	89,59 ±2,27	NS
<b>Insulina*</b> (μU/mL)	8,06±0,95	4,94 ±0,56	<0,05
<b>HOMA-IR*</b> (mmol/L x μU/mL)	1,95±0,26	1,16 ±0,16	<0,05
<b>Adiponectina*</b> (μg/mL)	7,96±0,68	17,46 ±1,40	<0,01

NS, não significativo; IMC, índice de massa corporal; CA, circunferência abdominal; RCQ, relação cintura-quadril; PRL, prolactina; CT, colesterol total; LDL-c, colesterol da lipoproteína de baixa densidade; HDL-c, colesterol da lipoproteína de alta densidade; TG, triglicérides; HOMA-IR, modelo de avaliação da homeostase de resistência à insulina.

\*, dados previamente transformados logaritmicamente; resultados em média±erro-padrão.

Tabela 3. Análise comparativa das diferenças entre prolactinoma de acordo com o controle da doença (prolactinoma descontrolado e prolactinoma controlado) e controles hígidos

	<b>PRLD</b> (N=20)	<b>PRLC</b> (N=20)	<b>GC</b> (N=40)	<b>P-valor</b>
<b>Idade</b> (anos)	33,95±2,33	39,45±2,57	37,68±1,55	NS
<b>Peso</b> (kg)	73,75±3,21	65,35±3,51	70,01±2,22	NS
<b>Altura*</b> (m <sup>2</sup> )	1,61±0,01	1,61±0,01	1,63±0,01	NS
<b>IMC*</b> (kg/m <sup>2</sup> )	28,62±1,39	25,17±1,01	26,15±0,69	NS
<b>CA</b> (cm)	95,55±3,29	85,40±2,57	89,37±2,07	<0,05 <sup>#</sup>
<b>CA feminino</b>	96,75±3,98	83,89±2,59	88,78±2,38	<0,05 <sup>#</sup>
<b>RCQ</b> (cm/cm)	0,92±0,02	0,85±0,02	0,86±0,01	<0,01 <sup>#, &amp;</sup>
<b>RCQ feminino</b>	0,93±0,02	0,84±0,02	0,85±0,01	<0,01 <sup>#, &amp;</sup>
<b>PAS</b> (mmHg)	108±2,77	111±3,30	112±2,69	NS
<b>PAD</b> (mmHg)	72±2,17	72±2,55	75±1,81	NS
<b>PRL</b> (ng/mL)	211,42 ±45,66	15,69±2,45	13,74 ± 1,08	<0,05 <sup>#, &amp;</sup>
<b>CT</b> (mg/dL)	191,45 ±12,15	178,58 ±8,38	188,85±5,06	NS
<b>LDL-c</b> (mg/dL)	114,30 ±11,34	107,21 ±7,40	119,83±4,84	NS
<b>HDL-c</b> (mg/dL)	42,20 ±3,02	53,68 ±3,12	50,48±1,66	<0,05 <sup>#, &amp;</sup>
<b>TG</b> (mg/dL)	174,80 ±25,29	92,95 ±13,14	93,03±6,19	<0,05 <sup>#, &amp;</sup>
<b>Glicose</b> (mg/dL)	95,75 ±2,94	89,65 ±3,69	89,59 ±2,27	NS
<b>Insulina*</b> (μU/mL)	10,92 ±1,55	5,19 ±0,68	4,94 ±0,56	<0,01 <sup>#, &amp;</sup>
<b>HOMA-IR*</b>				
(mmol/L x μU/mL)	2,69 ±0,43	1,20 ±0,19	1,16 ±0,16	<0,05 <sup>#</sup> , <0,01 <sup>&amp;</sup>
<b>Adiponectina*</b> (μg/mL)	5,78 ±0,78	10,13 ±0,90	17,46 ±1,40	< 0,01 <sup>#, &amp;, €</sup>

PRLD, prolactinoma descontrolado; PRLC, prolactinoma controlado, GC, grupo-controle; NS, não significativo; IMC, índice de massa corporal; CA, circunferência abdominal; RCQ, relação cintura-quadril; PAS, pressão arterial sistólica; PAD, pressão arterial diastólica; CT, colesterol total; LDL-c, colesterol da lipoproteína de baixa densidade; HDL-c, colesterol da lipoproteína de alta densidade; TG, triglicérides; HOMA-IR, modelo de avaliação da homeostase de resistência à insulina;

\*, dados previamente transformados logaritmicamente; resultados em média±erro-padrão; <sup>#</sup>, para comparações entre PRLD vs. PRLC; <sup>&</sup>, para comparações entre PRLD vs. GC; <sup>€</sup>, para comparações entre PRLC vs. GC.

Tabela 4. Comparação da frequência (%) de lípidos, HOMA-IR, CA, IMC alterados, segundo o NCEP-ATPIII, e síndrome metabólica por grupo

Variável	Grupo						P-valor	Total		
	PRLD		PRLC		GC			N	%	
	N	%	N	%	N	%				
CT	<200	11	55	16	85	27	67	NS	54	68
	≥200	9	45	3	15	13	33		25	32
LDL-c	<100	7	35	7	37	14	35	NS	28	36
	≥100	13	65	12	63	26	65		51	64
HDL-c	≤40 mg/dL ♀	15	75	7	37	20	50	<0,01	42	53
	≤50 mg/dL ♂									
	>40 mg/dL ♀	5	25	12	63	20	50		37	47
	>50 mg/dL ♂									
TG	<150	9	45	17	90	37	93	0,01	63	80
	≥150	11	55	2	10	3	7		16	20
HOMA-IR	<2,71	12	60	19	95	35	90	<0,01	66	84
	≥2,71	8	40	1	5	4	10		13	16
CA	<88 cm ♀	8	40	15	75	22	58	NS	45	58
	<102 cm ♂									
	≥88 cm ♀	12	60	5	25	16	42		33	42
	≥102 cm ♂									
IMC	≤25	6	30	11	55	20	50	NS	37	46
	>25	14	70	9	45	20	50		43	54
SM	Sim	8	40	2	10	5	13	<0,05	15	19
	Não	12	60	17	90	34	87		63	81
	Sem informação	0		1		1				

PRLD, prolactinoma descontrolado; PRLC, prolactinoma controlado; GC, grupo-controle; colesterol total; NS, não significativo; LDL-c, colesterol da lipoproteína de baixa densidade; HDL-c, colesterol da lipoproteína de alta densidade; TG, triglicérides; HOMA-IR, modelo de avaliação da homeostase de resistência à insulina; CA, circunferência abdominal; IMC, índice de massa corporal; SM, síndrome metabólica.

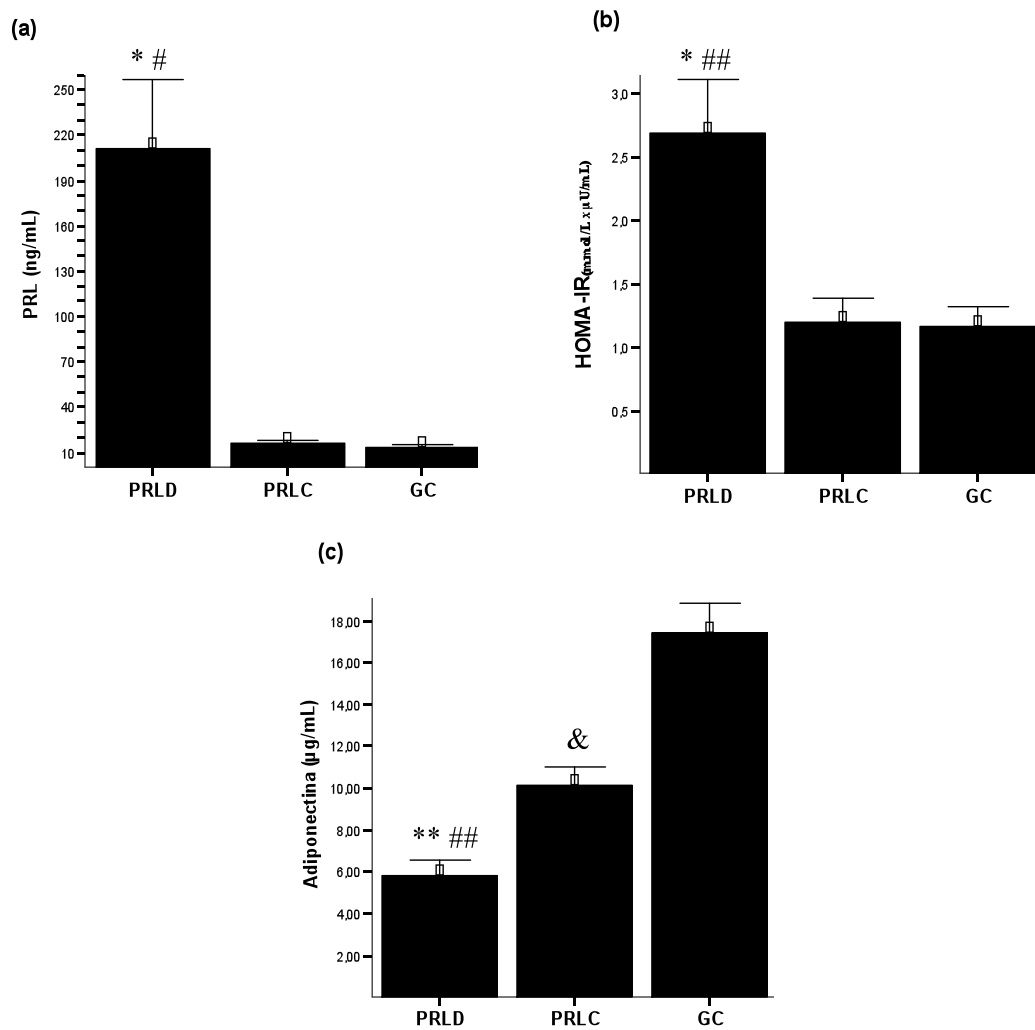


Gráfico 1. Distribuição da prolactina, HOMA-IR e adiponectina por grupo.

- (a) Distribuição da prolactina (PRL), (b) modelo de avaliação da homeostase de resistência à insulina (HOMA-IR) e (c) adiponectina por grupo. PRLD, prolactinoma descontrolado; PRLC, prolactinoma controlado; GC, grupo-controle; barras em média±erro-padrão.

\*,  $P < 0,05$  para comparações entre PRLD vs. PRLC; \*\*,  $P < 0,01$  para comparações entre PRLD vs. PRLC; #,  $P < 0,05$  para comparações entre PRLD vs. GC; ##,  $P < 0,01$  para comparações entre PRLD vs. GC; &,  $P < 0,01$  para comparações entre PRLC vs. GC.

## 4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Ainda existem controvérsias quanto ao real papel da PRL na obesidade e distúrbios metabólicos. Trata-se de um hormônio cujos receptores estão expressos em diversos tecidos, incluindo o adiposo. Diversos autores têm demonstrado a associação entre hiperprolactinemia e resistência à insulina, com elevação do peso corporal e HOMA-IR. Também tem sido evidenciada a associação entre elevação dos níveis de PRL e hipoadiponectinemia.

Este estudo objetivou descrever os parâmetros clínicos e laboratoriais relacionados à resistência à insulina e avaliar os níveis de adiponectina em pacientes com prolactinoma, com a doença descontrolada e controlada e comparar com indivíduos hígidos. Demonstrou-se a associação entre prolactinoma e resistência à insulina e, pela primeira vez, a associação entre prolactinoma e redução dos níveis de adiponectina, que são piores em pacientes com a doença descontrolada. Tanto a resistência à insulina com elevação do HOMA-IR quanto a redução dos níveis séricos de adiponectina estão associadas ao aumento do risco de DM. Nem todos os prolactinomas e os casos de hiperprolactinemia devem ser tratados, entretanto, o controle dos níveis de PRL em pacientes com prolactinoma e resistência à insulina poderia reduzir o risco de DM e doenças cardiovasculares. Os mecanismos por meio dos quais a PRL reduz a adiponectina ainda devem ser estudados, podendo existir defeitos transcricionais ou pós-transcricionais. Percebe-se a necessidade de novos estudos no campo dos distúrbios metabólicos e comportamento da adiponectina em pacientes com hiperprolactinemia e prolactinoma.

## REFERÊNCIAS

- ASAI-SATO, M. *et al.* Hypoadiponectinemia in lean lactating women: Prolactin inhibits adiponectin secretion from human adipocytes. **Endocr J**, v. 53, n. 4, p. 555-62, Aug. 2006.
- BAPTISTA, T. *et al.* Antipsychotic drugs and obesity: is prolactin involved? **Can J Psychiatry**, v. 46, n. 9, p. 829-34, Nov. 2001.
- BAPTISTA, T. *et al.* Comparative effects of the antipsychotics sulpiride and risperidone in female rats on energy balance, body composition, fat morphology and macronutrient selection. **Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry**, v. 28, n. 8, p. 1305-11, Dec. 2004.
- BARBER, M. *et al.* The role of growth hormone, prolactin and insulin-like growth factors in the regulation of rat mammary gland and adipose tissue metabolism during lactation. **J Endocrinol**, v. 135, n. 2, p. 195-202, Nov. 1992.
- BEN-JONATHAN, N. *et al.* Focus on prolactin as a metabolic hormone. **Trends Endocrinol Metab**, v. 17, n. 3, p. 110-6, Apr. 2006.
- BEN-JONATHAN, N.; HNASKO, R. Dopamine as a prolactin (PRL) inhibitor. **Endocr Rev**, v. 22, n. 6, p. 724-63, Dec. 2001.
- BEN-JONATHAN, N.; LaPENSEE, C.; LaPENSEE, E. What can we learn from rodents about prolactin in humans? **Endocr Rev**, v. 29, n. 1, p. 1-41, Feb. 2008.
- BERG, A. *et al.* The adipocyte-secreted protein Acrp30 enhances hepatic insulin action. **Nat Med**, v. 7, n. 8, p. 947-53, Aug. 2001.
- BERNICHTEIN, S.; TOURAINE, P. GOFFIN, V. New concepts in prolactin biology. **J Endocrinol**, v. 206, n. 1, p. 1-11, Jul. 2010.
- BÖTTNER, A. *et al.* Gender differences of adiponectin levels develop during the progression of puberty and are related to serum androgen levels. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 89, n. 8: 4053-61, Aug. 2004.
- BRANDEBOURG, T.; HUGO, E.; BEN-JONATHAN N. Adipocyte prolactin: regulation of release and putative functions. **Diabetes Obes Metab**, v. 9, n. 4, p. 464-76, Jul. 2007.
- BUTTE, N.; HOPKINSON, J.; NICOLSON, M. Leptin in human reproduction: serum leptin levels in pregnant and lactating women. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 82, n. 2, p. 585-9, Feb. 2007.
- CASANUEVA, F. *et al.* Guidelines of the Pituitary Society for the diagnosis and management of prolactinomas. **Clin Endocrinol (Oxf)**, v. 65, n. 2, p. 265-73, Aug. 2006.
- CATALANO, P.M. *et al.* Adiponectin in human pregnancy: implications for regulation of glucose and lipid metabolism. **Diabetologia**, v. 49, n. 7, p. 1677-85, Jul. 2006.

CINCOTTA, A.H.; MEIER, A.H. Bromocriptine (ergoset) reduces body weight and improves glucose tolerance in obese subjects. **Diabetes Care**, v. 19, n. 6, p. 667-70, Jun. 1996.

COLAO, A. Pituitary tumours: the prolactinoma. **Best Pract Res Clin Endocrinol Metab**, v. 23, n. 5, p. 575-96, Oct. 2009.

COMBS, T.P. *et al.* Sexual differentiation, pregnancy, calorie restriction, and aging affect the adipocyte-specific secretory protein adiponectin. **Diabetes**, v. 52, n. 2, p. 268-76, Feb. 2006.

DALY, A. *et al.* High prevalence of pituitary adenomas: a cross-sectional study in the province of Liege, Belgium. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 91, n. 12, p. 4769-75, Dec. 2006.

DAVIS, J.; FARRELL, W.; CLAYTON, R. Pituitary tumours. **Reproduction**, v. 121, n. 3, p. 363-71, Mar. 2001.

DeFRONZO, R.A.; TRIPATHY, D. Skeletal muscle insulin resistance is the primary defect in type 2 diabetes. **Diabetes Care**, v. 32, Suppl 2, p. S157-63, Nov. 2009.

DELGRANGE E, DONCKIER J, MAITER D. Hyperprolactinaemia as a reversible cause of weight gain in male patients? **Clin Endocrinol (Oxf)**, v. 50, n. 2, p. 271, Feb. 1999.

DOKNIC, M. *et al.* Dopaminergic tone and obesity: an insight from prolactinomas treated with bromocriptine. **Eur J Endocrinol**, v. 147, n. 1, p. 77-84, Jul. 2002.

DUVNJAK, L.; DUVNJAK, M. The metabolic syndrome - an ongoing story. **J Physiol Pharmacol**. 2009 Dec; 60 Suppl 7:19-24.

FASSHAUER, M. *et al.* Adiponectin gene expression and secretion is inhibited by interleukin-6 in 3T3-L1 adipocytes. **Biochem Biophys Res Commun**, v. 301, n. 4, p. 1045-50, Feb. 2003.

FREEMAN, M. *et al.* Prolactin: structure, function, and regulation of secretion. **Physiol Rev**, v. 80, n. 4, p. 1523-631, Oct. 2000.

FRUEBIS, J. *et al.* Proteolytic cleavage product of 30-kDa adipocyte complement-related protein increases fatty acid oxidation in muscle and causes weight loss in mice. **Proc Natl Acad Sci U S A**, v. 98, n. 4, p. 2005-10, Feb. 2001.

GALSGAARD, E.D.; NIELSEN, J.H.; MØLDRUP, A. Regulation of prolactin receptor (PRLR) gene expression in insulin-producing cells. Prolactin and growth hormone activate one of the rat prlr gene promoters via STAT5a and STAT5b. **J Biol Chem**, v. 274, n. 26, p. 18686-92, Jun. 1999.

GREENMAN, Y.; TORDJMAN, K.; STERN, N. Increased body weight associated with prolactin secreting pituitary adenomas: weight loss with normalization of prolactin levels. **Clin Endocrinol (Oxf)**, v. 48, n. 5, p. 547-53, May 1998.



HUGO, E. *et al.* N. LS14: a novel human adipocyte cell line that produces prolactin. **Endocrinology**, v. 147, n. 1, p. 306-13, Jan. 2006.

KLEIBLOVÁ, P.; SPRINGER, D.; HALUZÍK, M. The influence of hormonal changes during menstrual cycle on serum adiponectin concentrations in healthy women. **Physiol Res**, v. 55, n. 6, p. 661-6, 2006.

KOK, P. *et al.* Activation of dopamine D2 receptors simultaneously ameliorates various metabolic features of obese women. **Am J Physiol Endocrinol Metab**, v. 291, n. 5, p. E1038-43, Nov. 2006.

LaPENSEE, C. *et al.* The prolactin-deficient mouse has an unaltered metabolic phenotype. **Endocrinology**, v. 147, n. 10, p. 4638-45, Oct. 2006.

LINDSAY, R. *et al.* Adiponectin and development of type 2 diabetes in the Pima Indian population. **Lancet**, v. 360, n. 9326, p. 57-8, Jul. 2002.

LING, C.; BILLIG, H. PRL receptor-mediated effects in female mouse adipocytes: PRL induces suppressors of cytokine signaling expression and suppresses insulin-induced leptin production in adipocytes in vitro. **Endocrinology**, v. 142, n. 11, p. 4880-90, Nov. 2001.

LING, C. *et al.* Identification of functional prolactin (PRL) receptor gene expression: PRL inhibits lipoprotein lipase activity in human white adipose tissue. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 88, n. 4, p. 1804-8, Apr. 2003.

MAEDA, N. *et al.* Diet-induced insulin resistance in mice lacking adiponectin/ACRP30. **Nat Med**, v. 8, n. 7, p. 731-7, Jul. 2002.

MANCINI, T.; CASANUEVA, F.; GIUSTINA, A. Hyperprolactinemia and prolactinomas. **Endocrinol Metab Clin North Am**, v. 37, n. 1, p. 67-99, viii, Mar. 2008.

MELMED, S. *et al.* Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an endocrine society clinical practice guideline. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 96, n. 2, p. 273-88, Feb. 2011.

MOLITCH, M. Disorders of prolactin secretion. **Endocrinol Metab Clin North Am**, v. 30, n. 3, p. 585-610, Sept. 2001.

NANBU-WAKAO, R. *et al.* Prolactin enhances CCAAT enhancer-binding protein-beta (C/EBP beta) and peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR gamma) messenger RNA expression and stimulates adipogenic conversion of NIH-3T3 cells. **Mol Endocrinol**, v. 14, n. 2, p. 307-16, Feb. 2000.

NILSSON, L. *et al.* Prolactin and growth hormone regulate adiponectin secretion and receptor expression in adipose tissue. **Biochem Biophys Res Commun**, v. 331, n. 4, p. 1120-6, Jun. 2005.

OHTANI, Y. *et al.* Gene expression and hormonal regulation of adiponectin and its receptors in bovine mammary gland and mammary epithelial cells. **Anim Sci J**, v. 82, n. 1, p. 99-106, Feb. 2001.

- OUCHI, N. *et al.* Adiponectin, an adipocyte-derived plasma protein, inhibits endothelial NF-kappaB signaling through a cAMP-dependent pathway. **Circulation**, v. 102, n. 11, p. 1296-301, Feb. 2000.
- OUCHI, N. *et al.* Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponectin. **Circulation**, v. 100, n. 25, p. 2473-6, Dec. 1999.
- PAJVANI, U.B. *et al.* Complex distribution, not absolute amount of adiponectin, correlates with thiazolidinedione-mediated improvement in insulin sensitivity. **J Biol Chem**, v. 279, n. 13, p. 12152-62, Mar. 2004.
- PAJVANI, U. *et al.* Structure-function studies of the adipocyte-secreted hormone Acrp30/adiponectin. Implications for metabolic regulation and bioactivity. **J Biol Chem**, v. 278, n. 11, p. 9073-85, Mar. 2003.
- REIS, F.M. *et al.* Blood glucose and prolactin in hyperprolactinemic rats exposed to restraint and surgical stress. **Life Sci**, v. 58, n. 2, p. 155-61, 1996.
- REIS, F.M.; REIS, A.; COIMBRA, C. Effects of hyperprolactinaemia on glucose tolerance and insulin release in male and female rats. **J Endocrinol**, v. 153, n. 3, p. 423-8, Jun. 1997.
- SAUVÉ, D.; WOODSIDE, B. Neuroanatomical specificity of prolactin-induced hyperphagia in virgin female rats. **Brain Res**, v. 868, n. 2, p. 306-14, Jun. 2000.
- SCHERER, P. *et al.* A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes. **J Biol Chem**, v. 270, n. 45, p. 26746-9, Nov. 1995.
- SCHERNTHANER, G. *et al.* Severe hyperprolactinaemia is associated with decreased insulin binding in vitro and insulin resistance in vivo. **Diabetologia**, v. 28, n. 3, p. 138-42, Mar. 1985.
- SCHMID, C. *et al.* Increased prevalence of high Body Mass Index in patients presenting with pituitary tumours: severe obesity in patients with macroprolactinoma. **Swiss Med Wkly**, v. 136, n. 15-16, p. 254-8, Apr. 2006.
- SERRI, O. Author's reply: the influences of hyperprolactinaemia and obesity on cardiovascular risk markers: effects of cabergoline therapy. **Clin Endocrinol (Oxf)**, v. 67, n. 1, p. 159, Jul. 2007.
- SERRI, O. *et al.* Decreased sensitivity to insulin in women with microprolactinomas. **Fertil Steril**, v. 45, n. 4, p. 572-4, Apr. 1986.
- SERRI, O. *et al.* The influences of hyperprolactinemia and obesity on cardiovascular risk markers: effects of cabergoline therapy. **Clin Endocrinol (Oxf)**, v. 64, n. 4, p. 366-70, Apr. 2006.
- SPRANGER, J. *et al.* Adiponectin and protection against type 2 diabetes mellitus. **Lancet**, v. 361, n. 9353, p. 226-8, Jan. 2003.

- TUZCU, A. *et al.* Evaluation of insulin sensitivity in hyperprolactinemic subjects by euglycemic hyperinsulinemic clamp technique. **Pituitary**, v. 12, n. 4, p. 330-4, 2009.
- VIENGCHAREUN, S. *et al.* Prolactin potentiates insulin-stimulated leptin expression and release from differentiated brown adipocytes. **J Mol Endocrinol**, v. 33, n. 3, p. 679-91, Dec. 2004.
- VILAR, L. *et al.* Diagnosis and management of hyperprolactinemia: results of a Brazilian multicenter study with 1234 patients. **J Endocrinol Invest**, v. 31, n. 5, p. 436-44, May 2008.
- WANG, G. *et al.* Brain dopamine and obesity. **Lancet**, v. 357, n. 9253, p. 354-7, Feb. 2001.
- WEYER, C. *et al.* Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 86, n. 5, p. 1930-5, May 2001.
- WILLIAMS, M.A. *et al.* Plasma adiponectin concentrations in early pregnancy and subsequent risk of gestational diabetes mellitus. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 89, n. 5, p. 2306-11, May 2004.
- YAMAUCHI, T. *et al.* Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. **Nat Med**, v. 8, n. 11, p. 1288-95, Nov. 2002.
- YAVUZ, D. *et al.* Endothelial function, insulin sensitivity and inflammatory markers in hyperprolactinemic pre-menopausal women. **Eur J Endocrinol**, v. 149, n. 3, p. 187-93, Sep. 2003.

## APÊNDICES E ANEXOS

### APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO E PROTOCOLO DE AVALIAÇÃO DOS PACIENTES

#### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO – PACIENTE

**Universidade Federal de Minas Gerais**

**Título do estudo: Avaliação da resistência à insulina e adiponectinemia em pacientes com prolactinoma**

Investigadores: Investigador: Dra. Lilian Freitas Assunção A. Rodrigues  
Orientador: Dr. Antônio Ribeiro de Oliveira Júnior

**Convite à participação:** Você está sendo convidado a participar de um estudo clínico, aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade Federal de Minas Gerais, sobre a avaliação da presença de alterações dos níveis de colesterol, glicose, insulina, proteínas marcadoras de doença cardiovascular, peso, níveis pressóricos, em alguns grupos de pacientes na mesma faixa de idade. Este estudo está sendo conduzido pela Dr<sup>a</sup>. Lilian Freitas Assunção A. Rodrigues e o Dr. Antônio Ribeiro de Oliveira Júnior, do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da UFMG.

**Por que o estudo está sendo realizado:** nós vamos comparar pacientes portadores de prolactinoma sem controle dessa doença com pacientes cujas doenças estão controladas. Nosso objetivo é verificar se essa ausência de controle coincide com a piora dos exames metabólicos solicitados. Este achado indicaria alto risco de desenvolver doenças cardíacas no futuro e a necessidade de preveni-las tão precocemente quanto possível. Os grupos serão compostos de pacientes saudáveis, portadores de prolactinoma com e sem controle da doença.

**Quais os exames serão realizados:** realizaremos coleta de amostras de sangue para dosar, por exemplo, o colesterol, a glicose, insulina e adiponectina. A coleta de sangue será realizada no laboratório de Endocrinologia da Faculdade de Medicina da UFMG para avaliação hormonal e do seu metabolismo.

**Quais são os benefícios do estudo:** trata-se de um estudo que busca mostrar alterações em parâmetros metabólicos e risco de desenvolver diabetes. Talvez esses exames já mostrem quais desses pacientes apresentam mais probabilidade de complicar o coração na vida futura, sendo uma oportunidade de tratar e prevenir essas complicações o mais cedo possível.

**Quais são os riscos potenciais ou desconfortos do estudo:** sempre há o desconforto de uma coleta de sangue pela picada da agulha, porém todos os cuidados serão tomados para que esse desconforto seja o menor possível.

**Quais são os benefícios para o paciente:** não haverá qualquer benefício

secundário para você, a não ser uma avaliação completa do seu metabolismo por exames especiais. Assim, aumentamos a possibilidade de aconselhamentos específicos para melhor prevenção de doenças cardiovasculares.

**Opções de participação e direito à recusa:** a participação na pesquisa é voluntária e não haverá qualquer tipo de alteração na relação médico-paciente caso você se recuse a participar ou, a qualquer momento, deseje se retirar do estudo.

**Caráter confidencial:** todos os seus registros serão mantidos confidencialmente e conhecidos apenas pelos profissionais envolvidos no estudo. Os dados confidenciais deste estudo também não serão expostos à publicação e serão utilizados apenas para informação científica.

**Questões:**

Dr.<sup>a</sup>. Lilian Freitas Assunção A. Rodrigues ou Dr. Antônio Ribeiro de Oliveira Júnior, médicos pesquisadores e responsáveis por esta avaliação, explicaremos claramente todos os procedimentos e buscaremos esclarecer todas as suas dúvidas. Caso apresente qualquer questão a respeito do estudo, você poderá sempre entrar em contato conosco. O seu atendimento será mantido no ambulatório de referência, independentemente da sua inclusão ou não no estudo, com todos os cuidados necessários que dispensamos a todos os nossos pacientes. Pode, ainda, a qualquer momento, desligar-se do estudo sem o prejuízo da sua adequada assistência médica.

Dr.<sup>a</sup>. Lilian Freitas Assunção A. Rodrigues no telefone 32489552, no endereço Avenida Alfredo Balena 190 *Campus* da Saúde, Santa Efigênia.

Dr. Antonio Ribeiro de Oliveira Junior nos telefones 3295 5362 ou no endereço Avenida Alfredo Balena 190 *Campus* da Saúde, Santa Efigênia.

Comitê de Ética em Pesquisa – UFMG: Av. Antônio Carlos, 6627, Unidade Administrativa II - 2º andar, *Campus* Pampulha, Belo Horizonte, MG – Brasil. Tel.: 3499-459231 ou 3499-4027

**Declaração:**

Acredito ter sido suficientemente informado sobre o que li (ou que foi lido para mim).

Eu discuti com a Dr.<sup>a</sup>. Lilian Freitas Assunção A. Rodrigues e Dr. Antônio Ribeiro de Oliveira Júnior sobre a minha decisão em participar deste estudo. Ficaram claros para mim os propósitos do estudo a que vou ser submetido, a garantia da confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento sem penalidades para o meu tratamento.

Recebi a cópia deste documento.

\_\_\_\_\_ Data \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_  
Assinatura do paciente/representante legal

\_\_\_\_\_ Data \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_  
Assinatura da testemunha

(Somente para o responsável do projeto) Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

\_\_\_\_\_ Data \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_  
Assinatura do responsável pelo estudo

## **TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO – CONTROLE**

**Universidade Federal de Minas Gerais**

**Título do estudo: Avaliação da resistência à insulina e adiponectinemia em pacientes com prolactinoma**

Investigadores: Investigador - Dr<sup>a</sup>. Lilian Freitas Assunção A. Rodrigues  
Orientador – Dr. Antônio Ribeiro de Oliveira Junior

**Convite à participação:** Você está sendo convidado a participar de um estudo clínico, aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade Federal de Minas Gerais, sobre a avaliação da presença de alterações dos níveis de colesterol, glicose, insulina, proteínas marcadoras de doença cardiovascular, peso, níveis pressóricos, em alguns grupos de pacientes na mesma faixa de idade. Este estudo está sendo conduzido pela Dr<sup>a</sup>. Lilian Freitas Assunção A. Rodrigues e o Dr. Antônio Ribeiro de Oliveira Júnior, do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da UFMG.

**Por que o estudo está sendo realizado:** nós vamos comparar pacientes portadores de prolactinoma sem controle dessa doença com pacientes cujas doenças estão controladas. Nosso objetivo é verificar se essa ausência de controle coincide com a piora dos exames metabólicos solicitados. Para validação dos resultados, precisamos de pacientes saudáveis para comparação com os doentes. Será garantido o seu acesso ao resultado dos exames e a sua orientação caso os mesmos sejam alterados.

**Quais os exames serão realizados:** realizaremos coleta de amostras de sangue para dosar, por exemplo, o colesterol, a glicose, insulina e adiponectina. A coleta de sangue será realizada no laboratório de Endocrinologia da Faculdade de Medicina da UFMG para avaliação hormonal e do seu metabolismo.

**Quais são os benefícios do estudo:** trata-se de um estudo que busca mostrar alterações em parâmetros metabólicos e risco de desenvolver diabetes. Talvez esses exames já mostrem quais desses pacientes apresentam mais probabilidade de complicar o coração na vida futura.

**Quais são os riscos potenciais ou desconfortos do estudo:** sempre há o desconforto de uma coleta de sangue pela picada da agulha, porém todos os cuidados serão tomados para que esse desconforto seja o menor possível.

**Quais são os benefícios para o paciente:** não haverá qualquer benefício secundário para você, a não ser avaliação completa do seu metabolismo por exames especiais.

**Opções de participação e direito à recusa:** a participação na pesquisa é voluntária e não haverá qualquer tipo de alteração na relação médico-paciente caso você se recuse a participar ou, a qualquer momento, deseje se retirar do estudo.

**Caráter Confidencial:** todos os seus registros serão mantidos confidencialmente e conhecidos apenas pelos profissionais envolvidos no estudo. Os dados confidenciais deste

estudo também não serão expostos à publicação e serão utilizados apenas para informação científica.

**Questões:**

Dr<sup>a</sup>. Lilian Freitas Assunção A. Rodrigues ou Dr. Antônio Ribeiro de Oliveira Júnior, médicos pesquisadores e responsáveis por esta avaliação, explicaremos claramente todos os procedimentos e buscaremos esclarecer todas as suas dúvidas. Caso apresente qualquer questão a respeito do estudo, você poderá sempre entrar em contato conosco. O seu atendimento será mantido no ambulatório de referência, independentemente da sua inclusão ou não no estudo, com todos os cuidados necessários que dispensamos a todos os nossos pacientes. Pode, ainda, a qualquer momento, desligar-se do estudo sem o prejuízo da sua adequada assistência médica.

Dr<sup>a</sup>. Lilian Freitas Assunção A. Rodrigues no telefone 32489552, no endereço Avenida Alfredo Balena 190 *Campus* da Saúde, Santa Efigênia.

Dr. Antonio Ribeiro de Oliveira Júnior no telefone 3295 5362 ou no endereço Avenida Alfredo Balena 190 *Campus* da Saúde, Santa Efigênia.

Comitê de Ética em Pesquisa – UFMG: Av. Antônio Carlos, 6627, Unidade Administrativa II - 2º andar, *Campus* Pampulha, Belo Horizonte, MG – Brasil. Tel.: 3499-459231 ou 3499-4027

**Declaração:**

Acredito ter sido suficientemente informado sobre o que li (ou que foram lidas para mim).

Eu discuti com a Dr<sup>a</sup>. Lilian Freitas Assunção A. Rodrigues e Dr. Antônio Ribeiro de Oliveira Júnior sobre a minha decisão em participar deste estudo. Ficaram claros para mim os propósitos do estudo a que vou ser submetido, a garantia da confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento sem penalidades para o meu tratamento.

Recebi a cópia deste documento.

\_\_\_\_\_ Data \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_  
Assinatura do paciente/representante legal

\_\_\_\_\_ Data \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_  
Assinatura da testemunha

*(Somente para o responsável pelo projeto)* Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

\_\_\_\_\_ Data \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_  
Assinatura do responsável pelo estudo

**PROTOCOLO DE AVALIAÇÃO DOS PACIENTES**

NÚMERO DO PACIENTE:

GÊNERO (M/F):

RAÇA:

DATA DE NASCIMENTO:

DIAGNÓSTICO:  MICROPROLACTINOMA MACROPROLACTINOMA

DATA DO DIAGNÓSTICO:

INÍCIO DO TRATAMENTO:

TIPO DE TRATAMENTO:

TEMPO DE TRATAMENTO:

DOENÇA CONTROLADA: SIM  NÃO 

DATA DO CONTROLE:

TABAGISMO : SIM  NÃO DIABETES: SIM  NÃO HAS: SIM  NÃO HIPERCOLESTEROLEMIA SIM  NÃO HIPERTRIGLICERIDEMIA: SIM  NÃO 

MEDICAÇÕES EM USO (DOSE E TEMPO DE USO):

EXAME FÍSICO:

PESO:

ALTURA:

IMC:

CINTURA:

QUADRIL:

RCQ:

PAS:

PAD:

FC :

EXAMES LABORATORIAIS:

PRL AO DIAGNÓSTICO:

PRL:

GLICEMIA DE JEJUM:

INSULINA DE JEJUM:

HOMA-IR:

CT: LDL-C:

HDL-C:

TG:

ADIPONECTINA:

OUTROS:

OUTRAS OBSERVAÇÕES:

EXAMINADOR:

LOCAL:

DATA:



## **APÊNDICE B – AMOSTRA E LISTA DE PACIENTES**

### **Dimensionamento da amostra**

Para o dimensionamento da amostra, foram utilizadas as estimativas de média e variabilidade do índice HOMA-IR, tendo-se como base os dados do estudo de Yavuz *et al.* (2003). Considerando-se o nível de significância de 0,05 e o poder de 80% e empregando o teste T-student para comparação das médias entre grupos caso e controle, o tamanho da amostra seria de 20 pacientes em cada grupo.

*Prolactinomas e variáveis clínicas*

<b>Paciente</b>	<b>Gênero</b>	<b>Idade</b> (anos)	<b>IMC</b> (kg/m <sup>2</sup> )	<b>CA</b> (cm)	<b>RCQ</b> (cm/cm)	<b>PAS</b> (mmHg)	<b>PAD</b> (mmHg)
PRLD01	F	19	28,81	98	0,96	110	70
PRLD02	F	21	26,92	91	0,87	120	80
PRLD03	F	24	28,60	95	0,96	100	70
PRLD04	F	37	38,53	123	1,11	130	93
PRLD05	F	27	19,91	73	0,88	100	70
PRLD06	F	34	32,90	105	0,99	100	65
PRLD07	F	42	41,57	122	0,97	100	70
PRLD08	M	37	26,04	87	0,84	100	70
PRLD09	F	31	33,29	117	0,98	90	60
PRLD10	F	54	36,34	110	0,94	130	95
PRLD11	F	48	26,05	89	0,95	90	60
PRLD12	F	30	22,87	79	0,75	85	60
PRLD13	F	18	30,25	103	1,02	110	70
PRLD14	M	41	21,55	81	0,85	110	70
PRLD15	M	51	24,24	95	1,02	110	80
PRLD16	M	27	30,80	100	0,87	120	85
PRLD17	F	34	33,50	92	0,91	110	70
PRLD18	F	35	29,82	97	0,90	120	70
PRLD19	F	27	21,50	76	0,84	110	70
PRLD20	F	22	18,86	78	0,88	110	70
PRLC01	F	51	24,14	84	0,86	120	85
PRLC02	F	52	24,12	86	0,94	120	80
PRLC03	F	23	21,62	91	0,87	90	60
PRLC04	F	32	26,14	90	0,93	90	65
PRLC05	F	50	25,45	92	0,97	135	60
PRLC06	F	35	37,11	116	0,94	110	80
PRLC07	F	35	19,40	75	0,87	110	90
PRLC08	F	46	25,15	83	0,83	140	90
PRLC09	M	57	25,96	92	0,97	100	60
PRLC10	F	44	26,11	88	0,83	110	70
PRLC11	F	39	20,90	75	0,76	100	60
PRLC12	F	54	24,42	76	0,74	120	70
PRLC13	F	27	19,78	66	0,70	110	60
PRLC14	F	39	23,73	81	0,79	95	60
PRLC15	F	31	19,54	73	0,81	100	70
PRLC16	F	56	29,14	85	0,81	130	90
PRLC17	F	42	24,64	83	0,86	90	60
PRLC18	F	19	22,09	78	0,83	110	70
PRLC19	M	28	31,39	108	0,92	120	80
PRLC20	F	29	32,50	86	0,82	120	80

PRLD, prolactinoma descontrolado; PRLC, prolactinoma controlado; F, feminino; M, masculino; IMC, índice de massa corporal; CA, circunferência abdominal, RCQ, relação cintura/quadril; PAS, pressão arterial sistólica; pressão arterial diastólica.

*Prolactinomas e variáveis laboratoriais*

<b>Paciente</b>	<b>PRL diag (ng/mL)</b>	<b>PRL (ng/mL)</b>	<b>CT (mg/dL)</b>	<b>LDL-c (mg/dL)</b>	<b>HDL-c (mg/dL)</b>	<b>TG (mg/dL)</b>	<b>HOMA-IR (mmol/L x μU/mL)</b>	<b>Adipo nectina (μg/mL)</b>
PRLD01	869	321,64	107	60	31	80	1,57	2,84
PRLD02	178	126,62	210	107	73	152	0,40	11,07
PRLD03	209	139,26	183	126	47	50	0,99	5,96
PRLD04	284	680,10	200	111	48	204	1,74	3,96
PRLD05	201	53,37	223	136	71	78	0,44	13,21
PRLD06	188	371,00	203	103	27	367	5,57	4,89
PRLD07	495	143,36	272	189	36	234	6,27	3,75
PRLD08	402	33,58	170	104	50	81	1,71	2,75
PRLD09	1440	309,14	310	218	39	265	3,47	3,76
PRLD10	117	48,86	168	67	39	311	4,2	6,1
PRLD11	137	39,61	145	98	31	79	2,39	3,09
PRLD12	209	209,00	135	79	45	57	1,66	8,11
PRLD13	2570	76,21	226	130	22	370	4,25	1,92
PRLD14	*	647,00	276	211	35	150	0,46	5,89
PRLD15	445	544,60	153	79	52	111	5,24	12,44
PRLD16	9320	96,59	253	161	40	261	2,02	3,71
PRLD17	80	43,67	209	135	39	173	5,48	4,9
PRLD18	*	71,37	158	103	27	139	3,62	2,59
PRLD19	178	185,81	144	78	56	48	1,61	10,81
PRLD20	4143	87,65	184	108	36	201	0,69	4,04
PRLC01	250	0,73	300	203	40	284	2,38	11,48
PRLC02	200	21,90	188	108	61	94	1,89	5,77
PRLC03	173	23,00	189	115	63	56	1,09	18,06
PRLC04	118	7,62	157	90	29	188	1,16	6,53
PRLC05	3757	1,70	211	146	42	114	1,07	6,84
PRLC06	118	2,72	177	113	44	99	1,90	5,74
PRLC07	180	30,00	172	94	61	86	0,42	12,13
PRLC08	58	15,50	208	122	75	57	0,40	7,25
PRLC09	993	10,84	153	98	43	58	0,66	7,97
PRLC10	171	12,42	174	100	65	45	0,40	17,35
PRLC11	262	29,00	176	117	46	65	0,40	10,12
PRLC12	600	6,90	136	57	67	58	0,92	13,16
PRLC13	229	6,57	122	55	55	60	0,35	17,27
PRLC14	81	24,68	163	118	34	55	0,43	13,17
PRLC15	193	11,45	181	122	34	125	0,90	5,25
PRLC16	431	8,03	*	*	*	*	0,97	6,52
PRLC17	123	27,08	180	103	64	66	1,79	10,69
PRLC18	279	28,15	152	74	59	93	2,13	9,72
PRLC19	1942	27,90	175	112	49	70	1,17	9,81
PRLC20	485	17,67	179	90	70	93	3,61	7,95

PRLD, prolactinoma descontrolado; PRLC, prolactinoma controlado; PRL diag, prolactina ao diagnóstico; PRL, prolactina; CT, colesterol total; LDL-c, colesterol da lipoproteína de baixa densidade; HDL-c, colesterol da lipoproteína de alta densidade; TG, triglicérides, HOMA-IR, modelo de avaliação da homeostase de resistência à insulina; \*não disponível.

*Grupo-controle e variáveis clínicas*

<b>Controle</b>	<b>Gênero</b>	<b>Idade (anos)</b>	<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>CA (cm)</b>	<b>RCQ (cm/cm)</b>	<b>PAS (mmHg)</b>	<b>PAD (mmHg)</b>
GC01	F	58	24,78	74	0,74	120	80
GC02	F	56	23,80	*	*	110	75
GC03	F	30	21,30	77	0,79	90	60
GC04	F	33	23,02	88	0,89	90	60
GC05	F	24	26,67	80	0,80	110	80
GC06	F	47	22,95	80	0,77	130	85
GC07	F	29	28,28	98	0,93	130	90
GC08	F	31	22,52	79	0,84	105	65
GC09	F	56	25,72	90	0,87	110	80
GC10	F	39	21,95	74	0,78	100	65
GC11	F	25	21,00	72	0,80	90	60
GC12	F	39	30,30	104	0,93	130	80
GC13	M	30	24,84	84	0,85	130	80
GC14	F	40	27,94	*	*	120	80
GC15	F	24	25,64	89	0,85	90	60
GC16	M	34	26,42	98	0,88	120	85
GC17	F	29	21,41	73	0,77	90	60
GC18	F	39	31,58	103	0,96	100	60
GC19	F	38	25,64	76	0,75	100	75
GC20	F	44	41,14	127	0,94	135	80
GC21	F	29	24,09	96	0,87	100	70
GC22	F	26	19,95	74	0,77	90	60
GC23	M	47	30,55	106	0,92	120	90
GC24	F	38	23,66	82	0,89	150	100
GC25	F	50	24,41	81	0,82	120	80
GC26	F	38	22,32	82	0,82	100	70
GC27	F	45	22,94	84	0,87	110	80
GC28	F	29	24,35	86	0,78	90	60
GC29	F	45	35,29	102	0,84	130	80
GC30	F	49	24,32	89	0,93	110	80
GC31	M	41	23,41	84	0,90	130	80
GC32	F	50	31,84	98	0,88	100	60
GC33	M	37	25,17	93	0,96	120	80
GC34	F	29	21,36	74	0,77	100	60
GC35	F	40	28,59	93	0,83	120	70
GC36	M	51	26,55	90	0,90	130	80
GC37	F	36	28,30	100	0,97	120	90
GC38	F	19	30,80	109	0,98	100	70
GC39	F	35	32,44	113	0,92	140	100
GC40	F	28	29,04	94	0,85	100	65

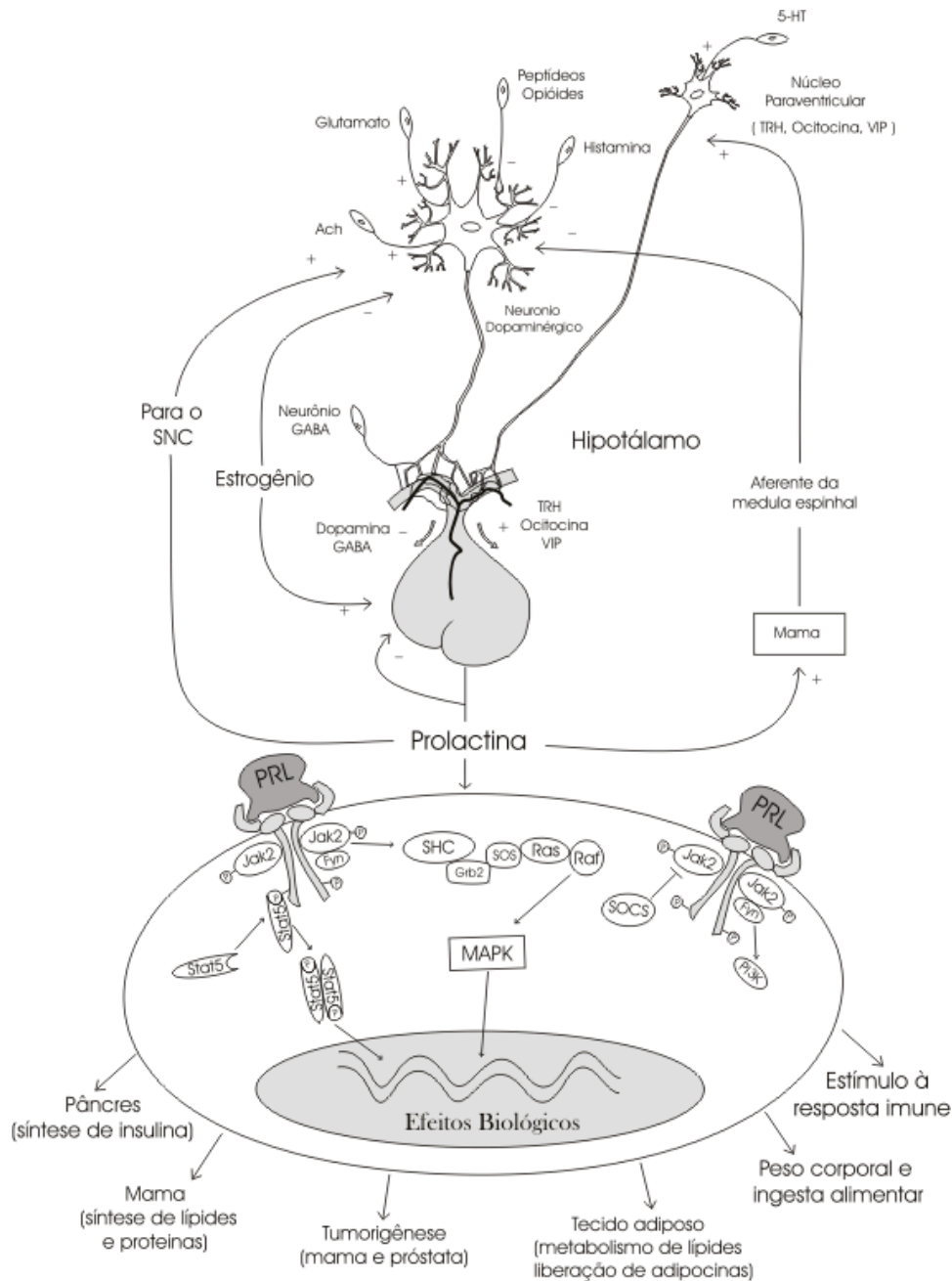
GC, grupo-controle; F, feminino; M, masculino, IMC, índice de massa corporal; CA, circunferência abdominal, RCQ, relação cintura/quadril; PAS, pressão arterial sistólica; PAD, pressão arterial diastólica; \*não disponível.

*Grupo-controle e variáveis laboratoriais*

<b>Controle</b>	<b>PRL</b> (ng/mL)	<b>CT</b> (mg/dL)	<b>LDL-c</b> (mg/dL)	<b>HDL-c</b> (mg/dL)	<b>TG</b> (mg/dL)	<b>HOMA-IR</b> (mmol/L x $\mu$ U/mL)	<b>Adiponectina</b> ( $\mu$ g/mL)
GC01	10,31	217	143	62	60	0,67	16,91
GC02	6,24	197	123	62	61	0,64	27,95
GC03	16,46	167	85	69	64	0,92	7,95
GC04	13,74	149	97	41	55	1,06	8,12
GC05	13,66	186	122	36	141	3,02	9,98
GC06	23,08	212	136	50	131	0,45	22,31
GC07	24,88	151	80	57	72	0,44	12,99
GC08	*	141	69	57	74	0,90	11,82
GC09	11,03	252	181	49	110	0,44	17,23
GC10	26,57	217	142	61	69	0,46	26,29
GC11	21,66	183	118	50	76	0,37	13,18
GC12	4,25	245	173	43	145	2,06	12,79
GC13	19,07	167	111	39	85	0,81	11,87
GC14	12,82	236	151	66	94	0,99	13,20
GC15	*	165	97	51	85	1,64	10,74
GC16	8,69	183	121	47	75	0,95	19,28
GC17	13,63	154	90	56	41	0,82	24,30
GC18	4,09	186	106	44	179	4,56	8,55
GC19	12,97	147	93	42	59	0,38	20,76
GC20	11,66	158	99	42	85	4,10	12,70
GC21	16,31	166	84	68	70	0,8	37,73
GC22	26,12	162	88	54	101	0,39	30,77
GC23	6,40	240	174	43	117	2,82	12,59
GC24	16,74	240	158	38	222	0,55	12,20
GC25	5,05	173	104	51	92	0,42	35,90
GC26	12,88	176	120	44	59	0,90	13,40
GC27	*	167	88	67	60	1,30	12,60
GC28	10,61	149	94	43	61	0,52	11,55
GC29	23,09	209	136	43	149	2,57	27,17
GC30	16,67	204	134	48	112	1,27	41,30
GC31	*	211	126	64	103	0,40	19,98
GC32	13,14	187	112	58	84	1,14	12,96
GC33	*	190	111	45	170	0,60	12,10
GC34	15,59	153	87	55	57	0,60	32,54
GC35	14,26	174	124	34	81	1,95	11,78
GC36	6,44	199	145	37	86	1,33	11,17
GC37	12,20	258	192	46	100	1,12	6,18
GC38	*	215	155	46	70	0,50	9,50
GC39	5,72	171	86	75	49	0,40	19,95
GC40	11,10	197	138	36	117	*	18,25

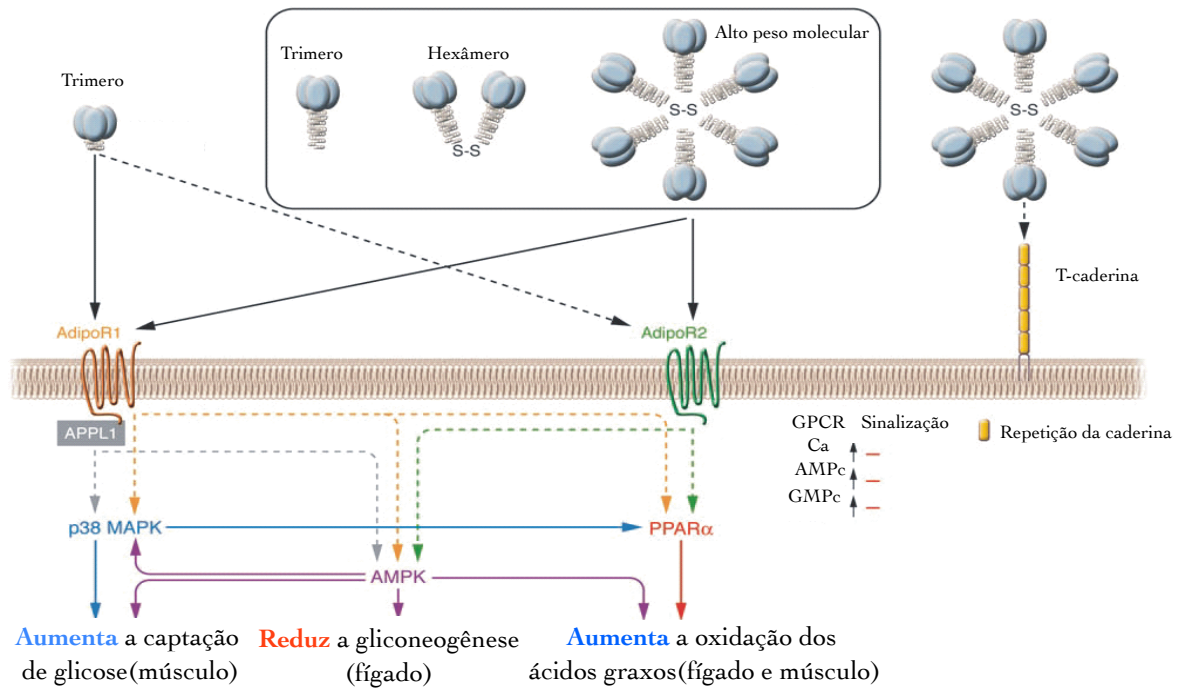
GC, grupo-controle; PRL, prolactina; CT, colesterol total; LDL-c, colesterol da lipoproteína de baixa densidade; HDL-c, colesterol da lipoproteína de alta densidade; TG, triglicérides; HOMA-IR, modelo de avaliação da homeostase de resistência à insulina; \*não disponível.

## ANEXO A



**FIGURA 1.** Regulação da prolactina (PRL) e ações metabólicas da PRL.

O hipotálamo inibe de forma tônica a secreção de PRL. A dopamina secretada pelos neurônios tuberoinfundibulares é o principal fator inibidor da PRL (PIF). Os neurônios dopaminérgicos são estimulados pela acetilcolina (ACh) e pelo glutamato e inibidos pelos peptídeos opióides e pela histamina. Os mais importantes fatores liberadores da PRL (PRFs) são o hormônio liberador da tirotrófina (TRH), a ocitocina e o peptídeo intestinal vasoativo (VIP). Os neurônios PRFs são ativados pela serotonina (5-HT). A liberação aguda da PRL na sucção é mediada pelos PRFs. Os estrogênios sensibilizam a liberação hipofisária de PRL, que faz retroalimentação na hipófise para regular a sua própria secreção (retroalimentação de alça ultracurta) e também influencia a liberação de gonadotrofinas através da supressão da liberação do hormônio liberador do hormônio luteinizante (LHRH). A retroalimentação de alça curta também é mediada indiretamente pela regulação do receptor de PRL na síntese e secreção da dopamina hipotalâmica. As ações metabólicas da PRL ocorrem através da ativação do receptor de PRL (PRL-R): via Jak2/Stat5, via MAPK que envolve a cascata Shc, Grb2, SOS, Ras, Raf e via PI3K. A inibição das ações do PRL-R é mediada pelas SOCS. (Adaptado de Williams textbook of endocrinology 11th ed. 2008 )



**FIGURA 2.** Fisiologia da adiponectina (Adaptado de Kadowaki T. et al. J Clin Invest, 1784-92, 2006)

**ANEXO B – PARECER ÉTICO**