

# ***Prolactinomas e Densidade Mineral Óssea em Homens***

revisão

## RESUMO

Ao longo dos anos, têm se acumulado evidências acerca da morbidade relativa à hiperprolactinemia, especialmente em relação à diminuição da densidade mineral óssea. Esta complicação da hiperprolactinemia afeta tanto mulheres quanto homens. Neste artigo, analisamos aspectos relativos à perda de massa óssea observada em homens com hiperprolactinemia decorrente de prolactinomas: prevalência, relevância clínica, fisiopatologia, diagnóstico e as consequências do tratamento da hiperprolactinemia e do hipogonadismo sobre a densidade mineral óssea. (**Arq Bras Endocrinol Metab 2005;49/2:183-195**)

**Descritores:** Densidade óssea; Prolactinoma; Hipogonadismo; Osteopatias metabólicas

## ABSTRACT

### **Prolactinomas and Bone Mineral Density in Men.**

Throughout the years evidence has been accumulated on the morbidity of hyperprolactinemia, particularly in terms of bone mineral density decrease. This complication of hyperprolactinemia affects both women and men. In this paper, we analyze aspects related to bone loss in men with hyperprolactinemia due to prolactinomas: prevalence, clinical relevance, physiopathology, diagnosis and the consequences of the treatment of hyperprolactinemia and hypogonadism on bone mineral density. (**Arq Bras Endocrinol Metab 2005;49/2:183-195**)

**Keywords:** Bone density; Prolactinoma; Hypogonadism; Metabolic osteopathies

**A** HIPERPROLACTINEMIA, DEFINIDA como a elevação persistente dos níveis séricos de prolactina (PRL), é a desordem endócrina mais comum do eixo hipotalâmico-hipofisário. Afeta mais mulheres que homens e tem prevalência de 0,4 a 17% (1). Sua etiologia pode ser fisiológica, patológica ou farmacológica.

Prolactinomas, tumores que sintetizam PRL, correspondem ao tipo mais freqüente de tumor hipofisário, com prevalência de 25 a 50% (2), e constituem a causa mais comum de hiperprolactinemia patológica (1). Estas neoplasias podem consistir somente de lactotrofos, as células produtoras de PRL, ou se apresentar como tumores mistos com secreção adicional de hormônio de crescimento (GH), hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) ou hormônio tireotrófico (TSH). Tumores menores que 10mm são classificados como microprolactinomas, e aqueles a partir de 10mm, como macroprolactinomas.

Setenta por cento dos prolactinomas afetam mulheres. Nos microprolactinomas, a proporção de mulheres chega a 20:1 em relação aos ho-

**Erika C.O. Naliato**  
**Maria Lucia F. Farias**  
**Alice H.D. Violante**

*Serviço de Endocrinologia do  
Hospital Universitário  
Clementino Fraga Filho,  
Universidade Federal do  
Rio de Janeiro, RJ.*

*Recebido em 30/04/04  
Revisado em 27/07/04  
Aceito em 25/10/04*

mens, enquanto que os macroprolactinomas não apresentam diferença de frequência entre os sexos (2), mas, por ocasião do diagnóstico, os homens costumam apresentar tumores de maiores dimensões (3). Uma vez que as manifestações clínicas decorrem principalmente do hipogonadismo secundário à hiperprolactinemia, a diferença na frequência quando comparados os sexos foi atribuída ao fato de que mulheres apresentam clínica mais evidente, facilitando o diagnóstico precoce (irregularidade menstrual, galactorréia). Como fator agravante, homens relutam mais em procurar atendimento médico voltado a desordens relativas à libido ou disfunção erétil, contribuindo para o atraso no diagnóstico (1). Para alguns autores, micro e macroprolactinomas representam estágios da mesma doença, e este fato explicaria porque os prolactinomas são maiores nos homens (4). Entretanto, há uma diferença de volume do tumor quando se comparam homens e mulheres jovens, e nem sempre se consegue correlacionar duração dos sintomas ao tamanho dos adenomas, aspectos que reforçam a teoria (aceita pela maioria dos autores) de que micro e macroprolactinomas constituem doenças diferentes e independentes (3,5).

Prolactinomas de grande volume, crescimento rápido, invasivos e resistentes ao tratamento com bromocriptina são mais frequentemente encontrados em indivíduos do sexo masculino. Apesar de multifatorial, as duas principais hipóteses propostas para explicar a predominância de grandes tumores em homens seriam: 1) o já citado atraso no diagnóstico devido ao quadro clínico menos evidente que o das mulheres e 2) uma atividade proliferativa mais elevada que a dos prolactinomas encontrados nas mulheres (3). Os índices de antígenos nucleares relacionados à proliferação celular, como o Ki-67 e o PCNA (*proliferating cell nuclear antigen*), parecem prever recorrência tumoral. Nos prolactinomas, o potencial de crescimento correlaciona-se com os índices desses dois tipos de antígeno (3,6), e alguns autores mostraram que os homens com prolactinoma apresentam índices de Ki-67 mais altos que os das mulheres (3).

Mesmo sem a mesma prevalência observada na população feminina, a ocorrência de osteoporose em homens tem se tornado objeto de preocupação (7). Cerca de 1 a 2 milhões de homens nos Estados Unidos da América (EUA) têm osteoporose, e 8 a 13 milhões têm osteopenia, com prevalências de 6% e 47%, respectivamente, e risco de fratura de 13,5% para a idade de 50 anos e de 25,6% aos 60 anos (7). A massa óssea é maior em homens porque estes apresentam esqueletos maiores e seu período de perda óssea se inicia mais tardiamente que o das mulheres, cerca de uma década

depois (7). Esta perda também é quantitativamente menor em homens que mulheres, o que é parcialmente atribuível à ausência de um processo semelhante à menopausa (7). A prevalência de fraturas de coluna ou fêmur em homens é em torno de um terço daquela observada em mulheres, mas, quando comparamos homens e mulheres com a mesma DMO, o risco de fratura é maior em homens (8).

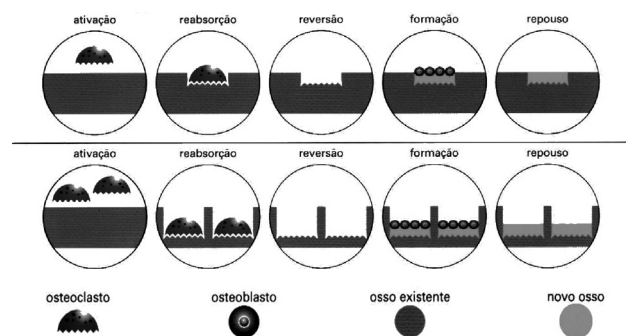
Homens e mulheres compartilham as mesmas causas de osteoporose, sendo que as mais comuns, em homens, são: hipogonadismo, tratamento com glicocorticóides, consumo de bebidas alcoólicas e osteoporose idiopática (7,8). A obesidade, à semelhança do que foi observado em mulheres, constitui um fator de proteção (9).

A figura 1 mostra o desenho esquemático do ciclo de remodelação óssea normal e o desenvolvimento da osteoporose.

Tanto a hiperprolactinemia quanto a osteoporose são doenças com predominância feminina. Apesar disso, muito vem sendo esclarecido sobre as particularidades destas doenças na população masculina. Uma vez que a hiperprolactinemia é uma causa potencialmente tratável de osteoporose em homens, é importante estudarmos os aspectos relativos à interação destas duas desordens.

#### A PERDA DE MASSA ÓSSEA EM HOMENS COM PROLACTINOMA

Tanto a hiperprolactinemia quanto a osteoporose são doenças de alta prevalência (2), e a primeira constitui um importante fator de risco para a segunda (10). Os



**Figura 1.** Remodelação óssea normal x Desenvolvimento da osteoporose – Na porção superior, observa-se o processo de remodelação óssea normal, no qual se seguem os estágios de ativação, reabsorção óssea pelos osteoclastos, reversão, formação óssea pelos osteoblastos e repouso. A porção inferior mostra o desenvolvimento da osteoporose: os osteoblastos não são capazes de preencher todas as cavidades de reabsorção geradas pelos osteoclastos.

dados que atualmente conhecemos sobre a perda de DMO resultante da hiperprolactinemia advêm principalmente de estudos realizados em mulheres. Estima-se que metade dos indivíduos de ambos os sexos que desenvolvem hiperprolactinemia apresenta diminuição de DMO (11-14), com perda óssea de 10 a 30% na coluna (11,12,15), 5 a 8% em antebraço (12,13,15), 15,5% em colo de fêmur e 11,1% em trocânter (11).

A tabela 1 exhibe resultados de estudos de prevalência realizados em homens com prolactinoma a partir da década de 1980. A demora no diagnóstico de prolactinomas em homens permite que a perda de massa óssea, e outras complicações da hiperprolactinemia e do hipogonadismo, se desenvolvam. À semelhança do que se observa em mulheres, a prevalência da osteopenia, assim como sua magnitude, pode ser influenciada pela duração (12,16,17) e o grau de controle da hiperprolactinemia (11,16,18) e do hipogonadismo secundário (11,12,14,18) em homens com prolactinoma. Prolactinomas não-tratados estão associados a aumento de risco de fratura (10,19), e há uma correlação negativa entre idade e densidade óssea (11,12,14,18).

O aumento persistente nos níveis de PRL está associado a um decréscimo da densidade óssea trabecular e cortical (13,14). O osso trabecular é o mais seriamente afetado (14,17), o que se atribui a diferenças no *turnover* desses dois tipos de osso (13).

O subgrupo de meninos e adolescentes merece comentários adicionais. O comprometimento da massa óssea tende a ser mais grave em jovens do que em adultos com hiperprolactinemia (14,16,17). A persistência de níveis elevados de PRL durante a infância e/ou adolescência impede que esses jovens alcancem um pico de massa óssea adequado. O controle da hiperprolactinemia através do tratamento com agonistas dopaminérgicos se mostrou ineficaz em restaurar a massa óssea em adolescentes na mesma medida em que o faz em adultos (16). Os jovens com prolactinoma têm um aumento de duas a três vezes no risco de fratura para cada desvio-padrão que perdem em relação à DMO da população de mesma faixa etária (20).

## FISIOPATOLOGIA DA PERDA DE MASSA ÓSSEA SECUNDÁRIA À HIPERPROLACTINEMIA

A maioria dos autores atribui a diminuição de densidade óssea ao hipogonadismo secundário e não a um efeito da PRL no osso (11,12,14,18).

### Hipogonadismo

Nos homens, observa-se diminuição de DMO no hipogonadismo induzido pela administração de agonista do hormônio liberador de gonadotrofinas, a qual causa perda óssea de alto *turnover* (21). Homens com hipogonadismo hipogonadotrófico isolado também apresentam redução da DMO, parcialmente corrigida pelo tratamento com testosterona (22). A hiperprolactinemia pode resultar em hipogonadismo através da supressão do eixo hipotalâmico-hipofisário-gonadal (23). A prevalência de hipogonadismo em homens hiperprolactinêmicos é alta: 78 a 100% (14,24); e a reversão do hipogonadismo, independentemente da correção da hiperprolactinemia, está associada à melhora da DMO (18).

Os androgênios têm efeito anti-apoptótico sobre osteoblastos e osteócitos, estimulam a proliferação e a diferenciação osteoblásticas e reduzem a atividade reabsortiva dos osteoclastos (25). A síndrome de insensibilidade a androgênios, na qual ocorre diminuição ou ausência de resposta à testosterona, embora não resulte em atraso no fechamento epifisário, cursa com redução da DMO, demonstrando a importância dos androgênios para a massa óssea masculina (26). Em homens idosos, baixos níveis de testosterona e SHBG elevada estão associados ao aumento no risco de osteoporose (27).

Até pouco tempo atrás, os estrogênios eram considerados responsáveis pela DMO das mulheres e os androgênios, pela dos homens. Entretanto, estudos recentes revelaram a importância dos estrogênios para o esqueleto masculino. Em humanos, foram identificados receptores de estrogênio (RE) em osteoblastos, osteoclastos e osteócitos. O efeito osteoprotetor do estrogênio é mediado predominantemente pelo con-

Tabela 1. Diminuição de massa óssea em homens com prolactinomas.

| Autores                | % homens no grupo estudado | % homens com diminuição da massa óssea |
|------------------------|----------------------------|--|
| Greenspan e cols. (12) | 100%                       | 55,6%                                  |
| Kayath e cols. (11)    | 11,4%                      | 48,0%                                  |
| Di Somma e cols. (15)  | 100%                       | 80,0%                                  |
| Colao e cols. (16)     | 50%                        | 80,0%                                  |
| Naliato e cols. (31)   | 100%                       | 55,6%                                  |

trole sobre o número e a atividade dos osteoclastos, através da produção e ativação de TGF-beta (*transforming growth factor-beta*) e diminuição da produção de IL-6 (interleucina-6) pelas células da medula óssea (28). Homens com anormalidades do RE ou deficiência de aromatase, com conseqüente inabilidade de resposta a estrogênios ou produção deste tipo de hormônio, respectivamente, apresentam falência na mineralização e na maturação ósseas, o que demonstra o importante papel exercido pelos estrogênios na aquisição de massa óssea também no sexo masculino (29,30). Alguns estudos mostram correlação entre concentrações de E2 e DMO em homens, suscitando uma discussão sobre o papel exercido pelos estrogênios na regulação do metabolismo ósseo em homens adultos e especialmente na perda óssea que ocorre com o envelhecimento (27,31).

Uma vez que homens com hipogonadismo não sofrem de deficiência isolada de testosterona, mas também perdem a maior parte do substrato para biossíntese de estradiol, é difícil determinar qual dos dois déficits é a principal causa do comprometimento ósseo. Em nosso trabalho com homens com prolactinoma, a influência do estradiol sobre a DMO foi superior àquela exercida pela testosterona (14).

Alguns trabalhos analisaram a contribuição das frações biodisponíveis de estrogênios e androgênios para a DMO. Apesar de estrogênio e testosterona totais pouco se modificarem durante a vida, nos homens, suas frações biodisponíveis diminuem agudamente em 50 a 70%, respectivamente, devido ao aumento dos níveis de SHBG que ocorre com o envelhecimento. Homens com níveis mais baixos de E2 biodisponível têm maior *turnover* ósseo e menor DMO, o que sugere que a queda dos níveis de E2 biodisponível possa contribuir para a perda óssea do idoso, e que um limiar de estrogênio possa ser necessário para a manutenção do esqueleto masculino (31).

No hipogonadismo, a vida dos osteoclastos está prolongada e a dos osteoblastos, reduzida, contribuindo para o descompasso entre produção e reabsorção ósseas (25).

Recentemente, vem-se investigando a questão da síntese local de esteróides sexuais pelo tecido ósseo. Várias enzimas envolvidas no metabolismo dos esteróides sexuais estão presentes em osteoblastos: aromatase, 17 beta-hidroxiesteróide desidrogenase (HSD), 3 beta-HSD, sulfatase, e 5 alfa-redutase. Nesse processo local, a síntese de esteróides ocorre nas mesmas células onde estes agem, sem a necessidade de liberação de hormônios estimuladores na circulação e no espaço extracelular (28).

### **Hiperprolactinemia**

Em ratos, os osteoblastos expressam receptores para PRL, mas os osteoclastos não. Coss e cols. (32) observaram que a PRL exerce um efeito adverso direto sobre a função osteoblástica, com conseqüente redução da formação óssea em ratos.

Considerando que mulheres amenorréicas com níveis normais de PRL têm DMO maior que a das hiperprolactinêmicas, mesmo frente a valores semelhantes de estradiol e duração de amenorréia, parece haver uma influência direta da PRL sobre a massa óssea (15). Esta noção é reforçada por trabalhos que correlacionaram massa óssea e duração da hiperprolactinemia e os níveis séricos de PRL também em homens com prolactinoma (16,17).

Outro mecanismo proposto para explicar o modo como a PRL influencia o metabolismo ósseo é um efeito indireto via vitamina D. Embora em ratos a PRL seja capaz de estimular a produção de vitamina D que, por sua vez, aumenta a absorção intestinal de cálcio e mobiliza cálcio dos ossos, estudos em humanos não chegaram aos mesmos resultados (33).

A real contribuição do controle adequado dos níveis de PRL para a recuperação da DMO parece mais difícil de ser demonstrada, uma vez que este controle se reflete na reversão do hipogonadismo secundário. A normalização dos níveis de PRL freqüentemente interrompe a progressão ou leva a uma recuperação parcial da DMO tanto em osso trabecular quanto cortical (12,15,17,18).

### **OUTROS FATORES ENVOLVIDOS NA PERDA DE MASSA ÓSSEA DE HOMENS COM PROLACTINOMA**

Os prolactinomas, principalmente os macro, podem ser acompanhados de déficits de outros hormônios hipofisários. Dentre os hormônios adeno-hipofisários, o GH é aquele cuja carência mais compromete o metabolismo ósseo. O encontro de diminuição de DMO, tanto em indivíduos com déficit isolado quanto com pan-hipopituitarismo, reforça a noção de que o déficit de GH é o principal responsável pelo comprometimento ósseo detectado no hipopituitarismo (34), constituindo um importante fator de risco para fraturas (19). Mesmo em homens sem deficiência de GH com idades entre vinte e quarenta anos, há uma associação entre massa óssea e níveis de GH (35). Adultos com deficiência adquirida de GH apresentam diminuição de DMO e um aumento de três vezes no risco de fratura. A DMO é mais influenciada pela idade

em que o déficit de GH começa do que pela sua duração: os mais jovens tendem a apresentar maior comprometimento da DMO (36).

O pico de massa óssea é um dos mais importantes fatores determinantes de osteoporose, considerando-se que aproximadamente 50 a 60% da massa óssea do adulto é determinada geneticamente (7). O pico de massa óssea se estabelece entre os 20 e os 35 anos de idade (15,16,35), mas a maior parte da massa óssea é acumulada até o final da adolescência (7). O pico é cerca de 8 a 10% mais alto em homens (7). Além dos hormônios sexuais, cuja significativa influência foi discutida anteriormente, o pico de massa óssea também reflete a ação do GH e do IGF-I (*insulin-like growth factor*), cujos níveis aumentam agudamente durante a puberdade, estimulados pela elevação dos níveis de esteróides sexuais. Grande parte da função do GH é mediada pelo IGF-I. Crianças com déficit de GH apresentam um comprometimento da massa óssea que pode se estender até a idade adulta (34).

O declínio nas concentrações ósseas de IGF-I e TGF-beta, observado durante o envelhecimento, pode contribuir para a redução do volume ósseo do idoso. A DMO dos homens se correlaciona bem com as concentrações séricas de IGF-I (8). Em nossa pequena série de homens com prolactinoma, todos apresentavam níveis normais de IGF-I e não houve correlação entre estes níveis e a DMO (14).

Setenta a oitenta por cento da variância da DMO em coluna e fêmur pode ser atribuída a fatores genéticos (37). Vários genes candidatos têm sido implicados na base genética da osteoporose. Alguns dos investigados foram: receptor da vitamina D, colágeno tipo I alfa-1, IL-6, TGF-beta e PTH, todos com resultados variáveis. Polimorfismos da região promotora do gene da osteoprotegerina (OPG) podem contribuir para a regulação da DMO (38). A OPG é uma citocina que impede a interação entre o RANKL (*receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand*) e seu receptor – reação esta que leva à diferenciação e proliferação de osteoclastos. O estrogênio pode agir indiretamente no metabolismo ósseo via OPG. Infelizmente, a maioria dos estudos foi realizada em mulheres ou indivíduos idosos, nos quais o processo de acúmulo de massa óssea já havia terminado e o de reabsorção já havia começado (35).

A diferenciação osteoblástica é essencial para o desenvolvimento e a manutenção do osso. A superfamília TGF-2, especialmente as proteínas morfogenéticas ósseas, parece exercer função reguladora sobre o processo de diferenciação, o qual é estimulado pelo GH. Defeitos neste processo impedem que a for-

mação óssea compense a reabsorção em estados de *turnover* elevado, a exemplo do que ocorre quando homens e mulheres apresentam diminuição dos níveis de estrogênio (35).

Existe uma diferença no volume dos ossos dos esqueletos apendicular e axial, quando se comparam homens e mulheres. Essa diferença poderia ser um dos fatores responsáveis pelo fato de a massa óssea dos homens ser maior que a das mulheres (39). A DMO também difere de acordo com a etnia, sendo mais alta em negros do que em brancos. Apesar de tal diferença ter sido atribuída a fatores antropométricos e à influência de hormônios sexuais e do metabolismo ósseo, autores como Ettinger e cols. (40) ainda encontram diferença étnica mesmo após o ajuste para fatores antropométricos, bioquímicos e estilo de vida.

O peptídeo semelhante ao PTH (PTHrP) tem homologia parcial com o PTH devido aos primeiros 13 aminoácidos e é o responsável pela hipercalemia humoral da malignidade. Está presente no leite humano e de outros animais em concentrações dez mil vezes maiores do que as encontradas na hipercalemia humoral da malignidade. Durante a fase de lactação, a mama é a provável fonte dos níveis elevados de PTHrP, o qual exerce um efeito temporário sobre o metabolismo do cálcio na presença de baixos níveis de estrogênio. Durante este período, os níveis de PRL estão positivamente correlacionados aos de PTHrP e estes últimos se correlacionam, por sua vez, à perda de massa óssea em humanos (41). Seus níveis encontram-se elevados em 60% dos homens com hiperprolactinemia de origem hipofisária e estão negativamente correlacionados à DMO destes pacientes (42). O inverso, isto é, uma interferência do PTH sobre a PRL, não foi observado. O hiperparatireoidismo não resulta em hiperprolactinemia (43).

Os níveis basais de calcitonina plasmática estão ligeiramente elevados em mulheres com hiperprolactinemia, mas ela não parece ser a principal responsável pela redução na DMO observada nestas pacientes, uma vez que o tratamento com agonista dopaminérgico é capaz de resultar em elevação da DMO mesmo sem modificar os níveis de calcitonina (44). Não encontramos estudos com dosagem de calcitonina em homens com prolactinoma.

Conforme citamos anteriormente, a obesidade exerce efeito protetor sobre a massa óssea (9). Muitos autores creditaram esta proteção à produção do hormônio leptina pelo tecido adiposo. Atualmente, não há consenso em relação à real importância da leptina para o desenvolvimento ou a manutenção da massa óssea em humanos. A maioria dos estudos avaliou

mulheres menopausadas, mas um estudo realizado com 221 homens adultos identificou uma relação inversa entre níveis de leptina e DMO (45,46).

O tratamento com glicocorticóides, especialmente em doses supra-fisiológicas, constitui uma das principais causas de perda de massa óssea em homens. Os glicocorticóides podem agir diretamente nas células da linhagem osteoblástica ou indiretamente, mediados por fatores de crescimento, aumentando a reabsorção óssea e diminuindo a formação. Outros efeitos indiretos sobre o metabolismo ósseo resultam da redução da absorção intestinal de cálcio ou do aumento de sua excreção urinária (47).

Seja pela melhora na força muscular e na coordenação ou pelo efeito direto no metabolismo ósseo, o exercício é capaz de reduzir o risco de fraturas. O sedentarismo está associado à perda óssea, enquanto o exercício é capaz de aumentar, ou pelo menos manter, a massa óssea. O exercício de alto impacto é benéfico para a aquisição de massa óssea durante a puberdade e associa-se a DMO mais elevadas em homens (48). O tabagismo pode provocar redução de DMO através de modificações nos níveis de hormônios sexuais, SHBG e cortisol (49). O comprometimento da massa óssea naqueles que consomem bebida alcoólica se deve à má nutrição, alterações hormonais, principalmente no eixo hipotálamo-hipófise-cortisol, e cirrose hepática (50).

## DIAGNÓSTICO DE PERDA DE MASSA ÓSSEA

### Determinação da Massa Óssea

A medida da massa óssea é a melhor maneira de se fazer o diagnóstico de osteopenia (ou osteoporose) e, conseqüentemente, prever o risco de fratura. Ela também nos permite monitorar o tratamento. Técnicas para quantificar a DMO possibilitam a detecção precoce da perda de massa óssea, quando comparadas a radiografias convencionais, permitindo que o tratamento seja iniciado antes da ocorrência de fraturas. Atualmente, a técnica mais amplamente utilizada é a DXA (*Dual energy x-ray absorptiometry*), que é de rápida execução, não-invasiva e emprega uma baixa dose de radiação. A escolha dos sítios centrais, característica dessa técnica, é particularmente útil na hiperprolactinemia, onde o remodelamento ósseo é preferencialmente central. Esses sítios são também os primeiros afetados pelo hipogonadismo, um importante fator envolvido na fisiopatologia da diminuição de DMO na hiperprolactinemia (14,18,51). Outra vantagem da análise dos sítios centrais é que eles são os que comumente sofrem fratura. Algumas limitações da DXA

incluem a diminuição da confiabilidade dos resultados nos exames de indivíduos obesos, o aumento da dificuldade técnica no exame de coluna dos idosos, como conseqüência da osteoartrite, o valor limitado da repetição precoce do exame e a impossibilidade de avaliar a arquitetura óssea.

A tomografia computadorizada quantitativa mede a DMO volumétrica e consegue diferenciar as densidades trabecular e cortical. Infelizmente, essa técnica demanda exposição a doses mais altas de radiação e é incapaz de medir a DMO de quadril (52).

A ultra-sonografia quantitativa oferece informações adicionais acerca das propriedades do osso analisado e tem a vantagem de analisar sítios periféricos. É uma técnica promissora – mais barata e executável com aparelhos portáteis (52).

A ressonância magnética (RM) consegue quantificar o osso presente na estrutura trabecular em sítios periféricos, como punho e calcâneo, mas não nos sítios centrais. A RM de micro-imagem de alta resolução permite a aquisição de imagens *in vivo* com resolução suficiente para discernir trabéculas individuais, revelando a micro-arquitetura óssea e quantificando a integridade da rede trabecular. Essa técnica é chamada de biópsia óssea virtual (53).

### Interpretação dos Resultados de DMO

A definição da Organização Mundial de Saúde para osteoporose, em mulheres, é a de um valor de DMO ou conteúdo mineral ósseo 2,5 (ou mais) desvios-padrão (DP) abaixo do valor médio para a população jovem de referência, o que equivale a um T-score de -2,5 DP ou inferior. O T-score utilizado pela OMS representa o número de desvios-padrão, acima ou abaixo da média de pico de massa óssea de uma população jovem sadia de mesma raça e sexo, ao qual corresponde uma determinada medida de DMO. Valores de T-score entre -1 e -2,5 DP são compatíveis com osteopenia. A mesma definição pode ser utilizada para homens, se baseada em T-scores específicos para o sexo (7). No estudo de Rotterdam, o risco de fraturas não-vertebrais aumentou em 1,4 vezes e o de fraturas de quadril em 2,3 vezes para cada diminuição de 1 DP na DMO de colo de fêmur em homens (54).

O Z-score expressa o número de desvios-padrão acima ou abaixo da média de DMO de uma população semelhante em termos de sexo, idade e raça, ao qual corresponde uma determinada medida de DMO. O Z-score não é utilizado para diagnóstico de osteoporose ou osteopenia.

### **Marcadores do Metabolismo Ósseo**

Apesar de não estarem indicados para o diagnóstico da diminuição de DMO, os marcadores ósseos são úteis na determinação do *turnover* e no seguimento a curto-prazo dos pacientes já diagnosticados (55). No presente, não dispomos de estudos em larga-escala sobre marcadores ósseos em homens com osteoporose.

Os marcadores ósseos se dividem em marcadores de formação e de reabsorção. Os de formação são fosfatase alcalina, osteocalcina e peptídeos de extensão do pró-colágeno I (N- e C-). A dosagem das frações ósseas desses marcadores melhora a especificidade dos exames. Os peptídeos de extensão do pró-colágeno I refletem tanto a formação quanto a reabsorção. Outros marcadores de reabsorção são cálcio, hidroxiprolina, fosfatase ácida tartato-resistente (TRAP), piridinolina, deoxipiridinolina e telopeptídeos do colágeno I (N- e C-) (52).

Em homens osteopênicos com prolactinoma, os níveis de osteocalcina encontram-se diminuídos e tendem a aumentar com a instituição do tratamento com agonistas dopaminérgicos, demonstrando a recuperação da formação óssea em período consideravelmente menor do que o necessário para a realização de uma nova densitometria óssea (17).

Os níveis de N-telopeptídeo do colágeno I (NTX) aumentam em homens osteopênicos com hiperprolactinemia de causa tumoral (17). No mesmo estudo, os níveis de NTX se modificaram mais tardiamente do que os de osteocalcina, decaindo apenas doze meses após o início da terapia com agonista dopaminérgico (17).

### **COMPLICAÇÕES DA OSTEOPOROSE EM HOMENS**

A mais importante complicação da osteoporose é a ocorrência de fraturas. O risco de um homem apresentar, ao longo de sua vida, uma fratura clinicamente diagnosticável de quadril, punho ou vértebra está em 13% (56). Mesmo após o ajuste para fatores como idade, peso corporal e atividade física, desordens ligadas à osteoporose secundária estão associadas a um aumento de duas vezes no risco de fratura em homens (57). Como agravante, a ocorrência de fraturas prévias está associada ao aumento do risco para novas fraturas (58).

A mortalidade relativa à osteoporose está associada principalmente às fraturas de quadril, que levam a uma redução geral na sobrevida em torno de 15% (59). Em homens, a mortalidade por fraturas chega a 30% (risco relativo 1,6 vezes maior que o das mulheres) e é agravada pela presença de doenças concomitantes, principalmente no caso de indivíduos idosos (57).

A morbidade ligada à osteoporose também se deve principalmente às fraturas. Quase todas as vítimas de fratura de quadril são hospitalizadas, e mesmo um ano após a fratura, metade não recobra a capacidade de caminhar sem ajuda, 70% não recupera a capacidade de movimentação independente e 87% não recupera a capacidade de subir escadas (59). Fraturas vertebrais estão associadas à dor e a deformidades de coluna e também à diminuição da sobrevida. Além disso, a própria deformidade vertebral resultante aumenta o risco de fraturas vertebrais adicionais em 4 a 5 vezes e dobra o risco de fratura de quadril. Cerca de um quarto das fraturas vertebrais clinicamente diagnosticáveis resulta em hospitalização (60). A osteoporose tem alto custo sócio-econômico. Somente nos EUA, 20 bilhões de dólares são gastos anualmente com a doença (7).

### **TRATAMENTO DA PERDA DE MASSA ÓSSEA EM HOMENS COM PROLACTINOMA**

O tratamento da perda óssea em homens com prolactinoma deve envolver primeiramente o controle da hiperprolactinemia e do hipogonadismo, que resulta em aumento da DMO tanto em homens quanto em mulheres (15,17,18,44,51). A tabela 2 apresenta os percentuais de aumento na DMO resultantes do controle adequado da hiperprolactinemia e do hipogonadismo em homens com prolactinoma.

Neste tópico, analisamos também a perspectiva de emprego de agentes como bisfosfonatos, cálcio, vitamina D, PTH recombinante (PTHr) e GH no tratamento da diminuição de DMO em homens com prolactinoma.

#### **Tratamento da Hiperprolactinemia**

Os agonistas dopaminérgicos são os agentes de escolha para o tratamento da hiperprolactinemia. Eles se ligam a receptores dopaminérgicos existentes na superfície dos lactotrofos, inibindo a síntese e a liberação de PRL. O tratamento com agonistas dopaminérgicos induz a redução do volume do tumor e das concentrações séricas de PRL na maioria dos pacientes com prolactinoma (24,61-64). Estudos mostram normalização das concentrações de PRL ou correção do hipogonadismo em 70 a 95% dos homens adultos e adolescentes (24,61-64). Entretanto, uma parte dos pacientes apresenta intolerância ou resistência a esses agentes, especialmente à bromocriptina (BC). Os efeitos colaterais dos agonistas dopaminérgicos incluem hipotensão, distúrbios gastro-intestinais, cefaléia e astenia. Objetivando aumentar a tolerabilidade, pro-

**Tabela 2.** Percentual de aumento da DMO após o tratamento da hiperprolactinemia e do hipogonadismo em homens com prolactinoma.

| Autores                | Varição na DMO  | Correção hipogonadismo |
|------------------------|-----------------|------------------------|
| Greenspan e cols. (12) | 3,7%            | Sim                    |
| Greenspan e cols. (17) | 9,1%            | Sim                    |
|                        | 0               | Não                    |
| Di Somma e cols. (15)  | 3,6 ± 1,5% (CL) | Sim                    |
|                        | 2,3 ± 0,5% (CF) | Sim                    |
| Colao e cols. (16)     | 3,4 ± 1,3% (CL) | Sim                    |
|                        | 4,4 ± 1,0% (CF) | Sim                    |

CL= coluna lombar; CF= colo de fêmur

longar o tempo de ação e melhorar a eficácia do tratamento, foram desenvolvidos novos agonistas, como cabergolina (CB) e quinagolida.

A CB é um agonista dopaminérgico de longa duração, seletivo do receptor D2. A maioria dos prolactinomas resistentes ao tratamento com BC e quinagolida responde à CB (62,63,65). Em um estudo multicêntrico comparativo entre BC e CB, o tratamento com CB induziu a normoprolactinemia em 83% dos pacientes, enquanto a BC normalizou a PRL de 59% dos pacientes. O mesmo estudo mostrou que em 12% do grupo tratado com BC, os efeitos colaterais foram suficientemente severos para levar à suspensão da medicação. O abandono por efeito colateral no grupo que usou CB ficou em 3% (66). Em homens com macroprolactinomas, a resposta à CB é melhor nos pacientes virgens de tratamento do que naqueles previamente tratados com BC ou quinagolida (63). Sua eficácia e sua boa tolerabilidade também já foram demonstradas no tratamento de prolactinomas em adolescentes do sexo masculino (64).

A quinagolida é um potente agonista seletivo do receptor D2, capaz de controlar adequadamente os níveis de PRL em 50% dos adenomas resistentes à BC. O tratamento com quinagolida resulta em efeitos colaterais leves e de curta duração, com redução de 75% em relação ao observado quando do tratamento com BC. Este agonista reduz o volume tumoral em mais de 50% dos microprolactinomas e 75% dos macroprolactinomas. A administração de quinagolida normaliza os níveis séricos de PRL em 73% dos pacientes com microprolactinomas e 67% dos pacientes com macroprolactinomas (67).

Outra alternativa ao uso de BC seria o pergolide, outro agonista dopaminérgico liberado para o tratamento da doença de Parkinson, nos EUA. É 100 vezes mais potente que a BC e suprime a secreção de PRL 24 horas após o início da terapia. Um estudo de Freda e cols. (68) mostrou que cerca de 8% dos pacientes apresenta intolerância a este agente, que

obteve uma média de 66% de redução no volume dos prolactinomas.

A cirurgia foi a terapia de escolha para os prolactinomas até que os agonistas dopaminérgicos se tornaram comercialmente disponíveis. Desde então, ela vem sendo cada vez menos empregada e, atualmente, tem sido reservada aos casos não responsivos ou intolerantes à terapia com agonistas dopaminérgicos ou àqueles com sintomas compressivos ou invasivos (69). A taxa de recidiva, nessa modalidade de tratamento, oscila de acordo com a população estudada, sofrendo influência de fatores como cirurgia prévia, habilidade do cirurgião, níveis pós-operatórios de PRL e histopatologia do tumor (1).

A radioterapia é utilizada como tratamento coadjuvante em casos nos quais a cirurgia ou os agonistas dopaminérgicos fracassam em estabelecer um controle adequado da hiperprolactinemia. Prolactinomas geralmente não apresentam boa resposta à radioterapia convencional, após a qual os níveis de PRL tendem a diminuir gradual e lentamente, sendo alta a frequência de hipopituitarismo (69). A radiocirurgia vem sendo utilizada para o tratamento de diversos tipos de adenomas hipofisários, especialmente aqueles que se expandem para os seios cavernosos. A normalização da secreção hormonal é mais rápida do que a observada com a radioterapia convencional, e a função hipofisária residual é menos afetada, mas a diminuição do volume tumoral também é lenta (70).

A presença de receptores de somatostatina em prolactinomas promete expandir os horizontes para o emprego de outros fármacos na terapia da hiperprolactinemia. Sabe-se que a somatostatina exerce seus efeitos sobre a secreção hormonal e a proliferação celular através da ligação com cinco subtipos de receptor transmembrana (SSTR 1 a 5). Análogos da somatostatina, que interajam principalmente com os SSTR 2 e 5, podem reduzir a secreção de GH e PRL. Jaquet e cols. (71) verificaram haver correlação entre a expressão do SSTR 5, em prolactinomas, e a secreção



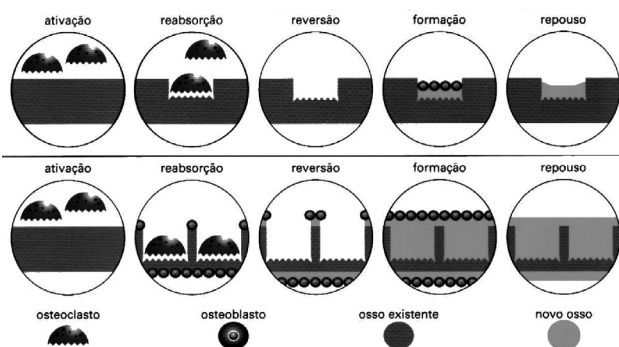
de PRL e empregaram um análogo do SSTR 5, conseguindo inibir a secreção de PRL por estes adenomas. Ren e cols. (72) examinaram os efeitos de um ligante SSTR e dopaminérgico, com bom resultado sobre a supressão de PRL em células de prolactinoma.

### Tratamento do Hipogonadismo

#### Testosterona

O tratamento com testosterona diminui a reabsorção óssea (figura 2), o que leva a um aumento na DMO. Parte do efeito da reposição provavelmente se deve ao processo de aromatização a estrogênio. A época de início do tratamento do hipogonadismo é decisiva para a recuperação da massa óssea no hipogonadismo hipogonadotrófico. Se iniciado depois dos vinte anos de idade, nem o osso cortical nem o trabecular atingem densidade normal (22).

Nos homens com hiperprolactinemia, a reposição de testosterona atua tanto na correção do hipogonadismo secundário quanto no tratamento da perda óssea. Greenspan e cols. (18) demonstraram que a reversão do hipogonadismo, independentemente do controle adequado da hiperprolactinemia, resulta em aumento da DMO em homens com prolactinoma. Durante o tratamento, há a possibilidade de elevação dos níveis de PRL e crescimento do tumor, processos que também envolvem a aromatização da testosterona a estrogênio (73). Não há consenso em relação à indicação de testosterona para o tratamento de homens com macroprolactinoma. Gillam e cols. (74) combinaram altas doses de CB, testosterona e um inibidor da aromatase a fim de tratar o hipogonadismo sem causar elevação da PRL em um homem que apresentava um prolactinoma gigante, mas a diminuição de DMO não era objeto de preocupação neste caso.



**Figura 2.** Efeito dos anti-reabsortivos x PTH – Os anti-reabsortivos bloqueiam a atividade dos osteoclastos, reduzindo a reabsorção óssea e promovendo mineralização secundária (porção superior da figura). O PTH estimula os osteoblastos, promovendo a formação de tecido ósseo (porção inferior da figura).

#### Estrogênio

A implicação do estrogênio e de seu receptor na fisiopatologia da perda de massa óssea em homens abre a possibilidade para o seu emprego no tratamento dos indivíduos do sexo masculino. Sua administração a um homem com deficiência de aromatase, causada por uma mutação no gen CYP19, resultou em melhora da mineralização e da maturação ósseas (30).

Caso outros estudos confirmem a importância do déficit de estrogênio para a fisiopatologia da perda de massa óssea em homens com hiperprolactinemia, estes também poderiam se beneficiar com a reposição de estrogênio. O inconveniente deste tipo de tratamento para homens com prolactinoma seria um possível estímulo do crescimento tumoral e um conseqüente aumento das concentrações de PRL. Os efeitos mitogênicos e reguladores do estrogênio sobre as células adeno-hipofisárias são mediados por sua ligação ao RE. O RE-alfa é o subtipo mais frequentemente encontrado em prolactinomas (75). Autores como Heaney e cols. (76) sugerem, inclusive, que anti-estrogênicos seletivos devam ser empregados no tratamento de tumores hipofisários. Em homens com prolactinoma e diminuição de DMO, os níveis de PRL e volume de tumor teriam que ser monitorados durante o possível tratamento com estrogênios.

#### Cálcio e Vitamina D

O cálcio diminui a velocidade de perda óssea e a vitamina D aumenta a absorção intestinal de cálcio. Homens com diminuição de DMO devem receber suplementação adequada de cálcio (1000mg/dia) e vitamina D (800UI/dia). Vale ressaltar que administração de cálcio ou vitamina D isolados não é eficaz no tratamento da osteoporose em homens (77).

#### Bisfosfonatos

Os bisfosfonatos são potentes inibidores da reabsorção óssea e agem através da redução do recrutamento e da atividade dos osteoclastos, além de estimular sua apoptose (figura 2). O agente mais estudado em homens tem sido o alendronato de sódio. Este é capaz de aumentar a DMO de coluna (7%), colo de fêmur (2,5%) e total (2%) (78).

Também já há estudos referentes ao tratamento de homens com o risedronato. Um ano de tratamento resultou em um aumento de densidade óssea de 4,8% em coluna lombar, 2,1% em colo de fêmur e 2,6% em trocânter, e preveniu fraturas em homens com osteopenia decorrente de uso crônico de corticoesteróides (79).

Embora não disponhamos de estudos específicos em homens com hiperprolactinemia, a administração de bisfosfonatos a este tipo de paciente resultaria em diminuição da reabsorção óssea característica do hipogonadismo secundário. Estes agentes poderiam ser associados a agonistas dopaminérgicos e/ou testosterona a fim de potencializar a recuperação da massa óssea (16).

#### *Paratormônio Recombinante*

O PTHr aumenta a DMO ao estimular a formação óssea (figura 2). O aumento de DMO ocorre primeiramente na coluna e mais tardiamente no fêmur. Esta medicação age bem em osso trabecular, aquele mais afetado pela hiperprolactinemia. Sua administração resulta em aumento dos marcadores ósseos de formação e reabsorção, o que reflete o aumento do *turnover* ósseo (80).

Em homens com osteoporose idiopática, o tratamento com PTHr foi capaz de aumentar a densidade óssea da coluna em 5,9 a 9% e a do colo de fêmur em 1,5 a 2,9%, dependendo da dose utilizada (80). Em homens com prolactinoma, não há estudos sobre tratamento de osteoporose com PTHr, mas o emprego deste agente poderia contribuir para a correção da diminuição de formação óssea que ocorre na hiperprolactinemia.

#### *Hormônio de Crescimento*

Durante os primeiros meses de tratamento com GH, pode haver uma queda da DMO, o que foi atribuído ao aumento do remodelamento ósseo, que resulta em uma maior proporção de osteóide não-mineralizado. Biller e cols. (81) mostraram que o efeito da administração de GH sobre a DMO se prolonga mesmo após a interrupção do tratamento, e Johansson e cols. (82), que a sensibilidade ao GH é maior em homens, que terminam por utilizar metade da dose administrada às mulheres.

Não há relatos de tratamento de homens com prolactinoma e diminuição de DMO com GH, mas ele seria útil no caso de pacientes com déficit adicional de GH. Entretanto, é discutível o uso de GH como terapia em pacientes com adenoma hipofisário, com exceção daqueles já em hipopituitarismo e sem evidência de crescimento tumoral. O consenso para diagnóstico e tratamento de adultos com deficiência de GH (Austrália, 1997) recomendou que um exame de imagem da hipófise preceda o início do tratamento e, a partir de então, o seguimento deva ser feito com a regularidade habitual reservada aos adenomas hipofisários (83).

## CONCLUSÃO

Embora tanto a hiperprolactinemia quanto a osteopenia sejam doenças que atinjam predominantemente o sexo feminino, muito vem sendo elucidado acerca das particularidades destas doenças no sexo masculino.

O comprometimento da DMO é uma dentre várias complicações da hiperprolactinemia em homens com prolactinoma. Considerando custo sócio-econômico, morbidade e mortalidade, fica clara a necessidade de se tratar esta complicação. A recuperação da massa óssea depende basicamente da reversão da hiperprolactinemia e do hipogonadismo secundário. Além disso, os fatores de risco modificáveis devem ser evitados.

A perda de massa óssea constitui, portanto, uma das indicações para a instituição de tratamento para a hiperprolactinemia.

## REFERÊNCIAS

1. Faglia G. Prolactinomas and hyperprolactinemic syndrome. In: DeGroot L, Jameson J, editors. **Endocrinology**. 4<sup>th</sup> ed., v.1. Philadelphia:W.B.Saunders; 2001. p.329-42.
2. Mindermann T, Wilson C. Age-related and gender-related occurrence of pituitary adenomas. **Clin Endocrinol** 1994;41:359-64.
3. Delgrange E, Trouillas J, Maiter D, Donckier J, Tourniaire J. Sex-related differences in the growth of prolactinomas: A clinical and proliferation marker study. **J Clin Endocrinol Metab** 1997;82:2102-7.
4. Spark R, Wills C, O'Reilly G, Ransil B, Bergland R. Hyperprolactinemia in males with and without pituitary macroadenomas. **Lancet** 1982;2:129-32.
5. Hulting A, Muhr C, Lundberg P, Werner S. Prolactinomas in men: clinical characteristics and the effect of bromocriptine treatment. **Acta Med Scand** 1985; 217:101-9.
6. Hsu D, Hakim F, Biller B, de la Monte S, Zervas N, Klibanski A, et al. Significance of proliferating cell nuclear antigen index in predicting pituitary adenoma recurrence. **J Neurosurg** 1993;78:753-61.
7. Bilezikian J. Osteoporosis in men. **J Clin Endocrinol Metab** 1999;84:3431-4.
8. Prelevic G. Osteoporosis in men. **J R Soc Med** 2001;94:620-3.
9. Seeman E, Melton III L, O'Fallon W, Riggs B. Risk factors for spinal osteoporosis in men. **Am J Med** 1983;75:977-83.
10. Vartej P, Poiana C, Vartej I. Effects of hyperprolactinemia on osteoporotic fracture risk in premenopausal women. **Gynecol Endocrinol** 2001;15:43-7.
11. Kayath M, Lengyel A, Vieira J. Prevalence and magnitude of osteopenia in patients with prolactinoma. **Braz J Med Biol Res** 1993;26:933-41.

12. Greenspan S, Neer R, Ridgway E, Klibanski A. Osteoporosis in men with hyperprolactinemic hypogonadism. **Ann Intern Med** 1986;104:777-82.
13. Klibanski A, Neer R, Beitins I, Ridgway C, Zervas N, McArthur J. Decreased bone density in hyperprolactinemic women. **N Engl J Med** 1980;303:1511-4.
14. Naliato ECO, Tabet AL, Braucks G, Gadelha M, Mendonça L, Costa F, et al. Influence of testosterone on bone mineral density of men with prolactinoma. **Osteoporos Int** 2004;15(suppl. 1):S125.
15. Schlechte J, El-Khoury G, Kathol M, Walkner L. Forearm and vertebral bone mineral in treated and untreated hyperprolactinemic amenorrhea. **J Clin Endocrinol Metab** 1987;64:1021-6.
16. Colao A, Di Somma C, Loche S, Di Sarno A, Klain M, Pivonello R, et al. Prolactinomas in adolescents: persistence of bone loss after 2 years of prolactin normalization. **Clin Endocrinol** 2000;52:319-27.
17. Di Somma C, Colao A, Di Sarno A, Klain M, Landi ML, Facciolo G, et al. Bone marker and bone density responses to dopamine agonist therapy in hyperprolactinemic males. **J Clin Endocrinol Metab** 1998;83:807-13.
18. Greenspan S, Oppenheim D, Klibanski A. Importance of gonadal steroids to bone mass in men with hyperprolactinemic hypogonadism. **Ann Intern Med** 1989;110:526-31.
19. Vestergaard P, Jorgensen J, Hagen C, Hoeck H, Laurberg P, Rejnmark L, et al. Fractures risk is increased in patients with deficiency or untreated prolactinomas – a case-control study. **Clin Endocrinol** 2002;56:159-67.
20. Matkovic V. Skeletal development and bone turnover revisited. **J Clin Endocrinol Metab** 1996;81:2013-6.
21. Mittan D, Lee S, Miller E, Perez R, Basler J, Bruder J. Bone loss following hypogonadism in men with prostate cancer treated with GnRH analogs. **J Clin Endocrinol Metab** 2002;87:3656-61.
22. Guo C, Jones T, Eastell R. Treatment of isolated hypogonadotropic hypogonadism effect on bone mineral density and bone turnover. **J Clin Endocrinol Metab** 1997;82:658-65.
23. Bouchard P, Lagoguey M, Brailly S, Schaison G. Gonadotropin-releasing hormone pulsatile administration restore luteinizing hormone pulsatility and normal testosterone levels in males with hyperprolactinemia. **J Clin Endocrinol Metab** 1985;60:258-62.
24. Pinzone J, Katznelson L, Danila D, Pauler D, Miller C, Klibanski A. Primary medical therapy of micro- and macroprolactinomas in men. **J Clin Endocrinol Metab** 2000;85:3053-7.
25. Manolagas S. Birth and death of bone cells: basic regulatory mechanisms and implications for the pathogenesis and treatment of osteoporosis. **Endocr Rev** 2000;21:115-37.
26. Marcus R, Leary D, Schneider D, Shane E, Favus M, Quigley C. The contribution of testosterone to skeletal development and maintenance: lessons from the androgen insensitivity syndrome. **J Clin Endocrinol Metab** 2000;85:1032-7.
27. Center J, Nguyen T, Sambrook P, Eisman J. Hormonal and biochemical parameters in the determination of osteoporosis in elderly men. **J Clin Endocrinol Metab** 1999;84:3626-35.
28. Compston J. Local biosynthesis of sex steroids in bone. **J Clin Endocrinol Metab** 2002;87:5398-400.
29. Lorentzon M, Lorentzon R, Bäckström T, Nordström P. Estrogen receptor gene polymorphism, but not estradiol levels is related to bone density in healthy adolescent boys: a cross-sectional and longitudinal study. **J Clin Endocrinol Metab** 1999;84:4597-601.
30. Herrmann B, Saller B, Janssen O, Gocke P, Bockisch A, Sperling H, et al. Impact of estrogen replacement therapy in a male with congenital aromatase deficiency caused by a novel mutation in the CYP19 gene. **J Clin Endocrinol Metab** 2002;87:5476-84.
31. Khosla S, Melton III L, Atkinson E, O'Fallon W, Klee G, Riggs B. Relationship of serum sex steroid levels and bone turnover markers with bone mineral density in men and women: a key role for bioavailable estrogen. **J Clin Endocrinol Metab** 1998;83:2266-74.
32. Coss D, Yang L, Kuo C, Xu X, Luben R, Walker A. Effects of prolactin on osteoblast alkaline phosphatase bone formation in the developing rat. **Am J Physiol Endocrinol Metab** 2000;279:E1216-25.
33. Kumar R, Abboud C, Riggs B. The effect of elevated prolactin levels on plasma 1,25-dihydroxyvitamin D and intestinal absorption of calcium. **Mayo Clin Proc** 1980;55:51-3.
34. Colao A, Di Somma C, Pivonello R, Loche S, Aimaretti G, Cerbone G, et al. Bone loss is correlated to the severity of growth hormone deficiency in adult patients with hypopituitarism. **J Clin Endocrinol Metab** 1999;84:1919-24.
35. Byers R, Hoyland J, Braidman I. Osteoporosis in men: a cellular endocrine perspective of an increasingly common clinical problem. **J Endocrinol** 2001;168:353-62.
36. Holmes S, Economou G, Whitehouse R, Adams J, Shalet S. Reduced bone mineral density in patients with adult onset growth hormone deficiency. **J Clin Endocrinol Metab** 1994;78:669-74.
37. Nguyen T, Howard G, Kelly P, Eisman J. Bone mass, lean mass and fat mass: same genes or same environments. **Am J Epidemiol** 1998;147:3-16.
38. Arko B, Prezelj J, Komel R, Kocijancic A, Hudler P, Marc J. Sequence variations in the osteoprotegerin gene promoter in patients with postmenopausal osteoporosis. **J Clin Endocrinol Metab** 2002;87:4080-4.
39. Gilsanz V, Kovanlikaya A, Costin G, Roe T, Sayre J, Kaufman F. Differential effect of gender on the sizes of the bones in the axial and appendicular skeletons. **J Clin Endocrinol Metab** 1997;82:1603-7.
40. Ettinger B, Sidney S, Cummings S, Libanati C, Bikle D, Tekawa I, et al. Racial differences in bone density between young adult black and white subjects persist after adjustment for anthropometric, lifestyle, and biochemical differences. **J Clin Endocrinol Metab** 1997;82:429-34.
41. Kovacs C. Calcium and bone metabolism in pregnancy and lactation. **J Clin Endocrinol Metab** 2001;86:2344-8.
42. Stiegler C, Leb G, Kleinert R, Warnkross H, Ramschak-Schwarzer S, Lipp R, et al. Plasma levels of parathyroid-related peptide are elevated in hyperprolactinemia

- and correlated to bone density status. **J Bone Miner Res** 1995;10:751-9.
43. Castro J, Caro J, Kim H, Glennon J. Effects of parathyroid hormone infusion and primary hyperparathyroidism on serum prolactin in man. **J Clin Endocrinol Metab** 1980;51:397-8.
44. Topping O, Isberg B, Sjöberg H, Buncht E, Hulting A. Plasma calcitonin, IGF-I levels and vertebral bone mineral density in hyperprolactinemic women during bromocriptine treatment. **Acta Endocrinologica** 1993;128:423-7.
45. Sato M, Takeda N, Sarui H, Takami R, Takami K, Hayashi M, et al. Association between serum leptin concentrations and bone mineral density, and biochemical markers of bone turnover in adult men. **J Clin Endocrinol Metab** 2001;86:5273-6.
46. Morberg C, Tetens I, Black E, Toubro S, Soerensen T, Pedersen O, et al. Leptin and bone mineral density: A cross-sectional study in obese and non-obese men. **J Clin Endocrinol Metab** 2003;88:5795-800.
47. Canalis E. Mechanisms of glucocorticoid action in bone: Implications to glucocorticoid-induced osteoporosis. **J Clin Endocrinol Metab** 1996;81:3441-7.
48. Mussolino M, Looker A, Orwoll E. Jogging and bone mineral density in men: Results from NHANES III. **Am J Public Health** 2001;91:1056-9.
49. Field A, Colditz G, Willett W, Longcope C, McKinlay J. The regulation of smoking, age, relative weight, and dietary intake to serum adrenal steroids, sex hormones, and sex hormone-binding globulin in middle-aged men. **J Clin Endocrinol Metab** 1994;79:1310-6.
50. Santolaria F, Gonzalez-Reimers E, Perez-Manzano J, Milena A, Gomez-Rodriguez M, Gonzalez-Diaz A, et al. Osteopenia assessed by body composition analysis is related to malnutrition in alcoholic patients. **Alcohol** 2000;22:147-57.
51. Biller B, Baum H, Rosenthal D, Saxe V, Charpie P, Klibanski A. Progressive trabecular osteopenia in women with hyperprolactinemic amenorrhea. **J Clin Endocrinol Metab** 1992;75:692-7.
52. Delmas P, Chapurlat R. Osteoporosis. In: DeGroot L, Jameson J, editors. **Endocrinology**. 4<sup>th</sup> ed., vol.2. Philadelphia:W.B.Saunders; 2001. p.1244-58.
53. Wehrli F, Hopkins J, Hwang S, Song H, Snyder P, Haddad J. Cross-sectional study of osteopenia with quantitative MR imaging and bone densitometry. **Radiology** 2000;217:527-38.
54. Schuit S, Van der Klift M, Weel A, De Laet C, Burger H, Seeman E, et al. Fracture incidence and association with bone mineral density in elderly men and women: the Rotterdam Study. **Bone** 2004;34:195-202.
55. Shaarawy M, El-Dawakhly A, Mosaad M, El-Sadek M. Biomarkers of bone turnover & bone mineral density in hyperprolactinemic amenorrheic women. **Clin Chem Lab Med** 1999;37:433-8.
56. Chrischilles E, Shireman T, Wallace R. Costs and health effects of osteoporotic fractures. **Bone** 1994;15:377-86.
57. Poór G, Atkinson E, O'Fallon W, Melton III L. Determinants of reduced survival following hip fractures in men. **Clin Orthop** 1995;319:260-5.
58. Cummings S, Black D, Nevitt M, Browner W, Cauley J, Ensrud K, et al. Bone density at various sites for prediction of hip fractures. The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. **Lancet** 1993;341:72-5.
59. Marotolli R, Berkman L, Cooney L. Decline in physical function following hip fracture. **J Am Geriatr Soc** 1992;40:861-6.
60. Dennison E, Cooper C. Epidemiology of osteoporotic fractures. **Horm Res** 2000;54 (suppl. 1):58-63.
61. Braucks G, Naliato E, Tabet A, Gadelha M, Violante A. Aspectos clínicos e terapêuticos de prolactinomas em homens. **Arq Neuropsiquiatr** 2003;61:1004-10.
62. Colao A, Di Sarno A, Sarnacchiaro F, Ferone D, Di Renzo G, Merola B, et al. Prolactinomas resistant to standard dopamine agonists respond to chronic cabergoline treatment. **J Clin Endocrinol Metab** 1997;82:876-83.
63. Colao A, Di Sarno A, Landi M, Scavuzzo F, Cappabianca P, Pivonello R, et al. Macroprolactinomas shrinkage during cabergoline treatment is greater in naive patients than in patients pretreated with other dopamine agonists: a prospective study in 110 patients. **J Clin Endocrinol Metab** 2000;85:2247-52.
64. Colao A, Loche S, Cappa M, Di Sarno A, Landi M, Sarnacchiaro F, et al. Prolactinomas in children and adolescents. Clinical presentation and long-term follow-up. **J Clin Endocrinol Metab** 1998;83:2777-80.
65. Verhelst J, Abs R, Maiter D, Van Den Bruel A, Vandeweghe M, Velkeniers B, et al. Cabergoline in the treatment of hyperprolactinemia: a study in 455 patients. **J Clin Endocrinol Metab** 1999;84:2518-22.
66. Webster J, Piscitelli G, Polli A, Ferrari C, Ismail I, Scanlon M. A comparison of cabergoline and bromocriptine in the treatment of hyperprolactinemic amenorrhea. **N Engl J Med** 1994;331:904-9.
67. Schultz P, Ginsberg L, McCutcheon I, Samaan N, Leavens M, Gagel R. Quinagolide in the management of prolactinoma. **Pituitary** 2000;3:239-49.
68. Freda P, Andreadis C, Khandji A, Khoury M, Bruce J, Jacobs T, et al. Long-term treatment of prolactin-secreting macroadenomas with pergolide. **J Clin Endocrinol Metab** 2000;85:8-13.
69. Berezin M, Shimon I, Hadani M. Prolactinoma in 53 men: clinical characteristics and modes of treatment (male prolactinoma). **J Endocrinol Invest** 1995;18:436-41.
70. Petrovich Z, Jozsef G, Yu C, Apuzzo M. Radiotherapy and stereotactic radiosurgery for pituitary tumors. **Neurosurg Clin N Am** 2003;14:147-66.
71. Jaquet P, Ouafik L, Saveanu A, Gunz G, Fina F, Dufour H, et al. Quantitative and functional expression of somatostatin receptor subtypes in human prolactinomas. **J Clin Endocrinol Metab** 1999;84:3268-76.
72. Ren S, Kim S, Taylor J, Dong J, Moreau J, Culler M, et al. Suppression of rat and human growth hormone and prolactin secretion by a novel somatostatin/dopaminergic chimeric ligand. **J Clin Endocrinol Metab** 2003;88:5414-21.
73. Prior J, Cox T, Fairholm D, Kostashuk E, Nugent R. Testosterone-related exacerbation of a prolactin-producing macroadenoma: possible role for estrogen. **J Clin Endocrinol Metab** 1987;64:391-4.

- 
74. Gillam M, Middler S, Freed D, Molitch M. The novel use of very high doses of cabergoline and a combination of testosterone and an aromatase inhibitor in the treatment of a giant prolactinoma. **J Clin Endocrinol Metab** 2002;87:4447-51.
75. Shupnik M, Pitt L, Soh A, Anderson A, Lopes M, Laws Jr E. Selective expression of estrogen receptor  $\alpha$  and  $\beta$  isoforms in human pituitary tumors. **J Clin Endocrinol Metab** 1998;83:3965-72.
76. Heaney A, Fernando M, Melmed S. Functional role of estrogen in pituitary tumor pathogenesis. **J Clin Invest** 2002;109:277-83.
77. Ebeling P, Wark J, Yeung S, Poon C, Salehi N, Nicholson G, et al. Effects of calcitriol or calcium on bone mineral density, bone turnover, and fractures in men with primary osteoporosis: A two-year randomized, double blind, double placebo study. **J Clin Endocrinol Metab** 2001;86:4098-103.
78. Orwoll E, Ettinger M, Weiss S, Miller P, Kendler D, Graham J, et al. Alendronate for the treatment of osteoporosis in men. **N Engl J Med** 2000;343:604-10.
79. Reid D, Adami S, Devogelaer J, Chines A. Risedronate increases bone density and reduces vertebral fracture risk within one year in men on corticosteroid therapy. **Calcif Tissue Int** 2001;69:242-72.
80. Orwoll E, Scheele W, Paul S, Adami S, Syversen U, Diez-Perez A, et al. The effect of teriparatide [human parathyroid hormone (1-34)] therapy on bone mineral density in men with osteoporosis. **J Bone Miner Res** 2003;18:9-17.
81. Biller B, Sesmilo G, Baum H, Hayden D, Schoenfeld D, Klibanski A. Withdrawal of long-term physiological growth hormone (GH) administration: Differential effects on bone density and body composition in men with adult-onset GH deficiency. **J Clin Endocrinol Metab** 2000;85:970-6.
82. Johansson A, Engstrom B, Ljunghall S, Karlsson F, Burman P. Gender differences in the effects of long-term growth hormone (GH) treatment on bone in adults with GH deficiency. **J Clin Endocrinol Metab** 1999;84:2002-7.
83. CONSENSUS guidelines for the diagnosis and treatment of adults with growth hormone deficiency: summary statement of the growth hormone research society workshop on adult growth hormone deficiency. **J Clin Endocrinol Metab** 1997;83:379-81.

**Endereço para correspondência:**

Erika C.O. Naliato  
Av. Lucio Meira 670, sala 517  
25953-003 Teresópolis, RJ  
E-mail: erikanaliato@uol.com.br