

Níveis Séricos de Hormônio de Crescimento, Fator de Crescimento Símile à Insulina e Sulfato de Deidroepiandrosterona em Idosos Residentes na Comunidade. Correlação com Parâmetros Clínicos

artigo original

RESUMO

O envelhecimento é acompanhado de alterações orgânicas possivelmente relacionadas com o sistema endócrino. O eixo GH/IGF-1 e a produção de SDHEA declinam com a idade, caracterizando uma redução de suas atividades, que podem resultar em efeitos deletérios sobre a composição corporal, o sistema cardiovascular e a cognição. Avaliamos a concentração sérica basal de GH, IGF-1 e SDHEA em 225 idosos de uma comunidade (148 mulheres e 77 homens, 70 a 91 anos), 80% deles com características de envelhecimento bem sucedido (Mini-mental ≥ 24 e comprometimento de atividades de vida diária ≤ 3). Tanto o IMC como a pressão arterial estavam significativamente mais elevados nas mulheres. Os níveis de GH também eram maiores nas mulheres ($1,6 \pm 1,7$ vs. $1,0 \pm 1,3$ ng/ml, $X \pm DP$, $p < 0,001$), estando acima da faixa de referência em 14% e 19% das mulheres e homens. Já os níveis de IGF-1 eram semelhantes (90 ± 42 e 101 ± 40 ng/ml, NS), não sendo elevados em nenhum deles e reduzidos em 35% e 24%, respectivamente. Os níveis de SDHEA eram maiores nos homens (86 ± 58 e 54 ± 36 μ g/dl, $p < 0,001$), porém na faixa de referência em 92% deles. Houve uma surpreendente correlação positiva entre idade e GH nos homens ($r = 0,38$, $p < 0,005$), mas uma correlação negativa entre IGF-1 e idade nos dois grupos ($r = -0,24$ e $r = -0,32$). Nas mulheres, houve também uma correlação positiva entre SDHEA e IGF-1 ($r = 0,27$). Em conclusão, níveis basais de GH podem estar elevados em uma parcela significativa dos idosos, sendo maiores nas mulheres, enquanto os níveis de IGF-1 encontram-se normais ou baixos nos dois grupos, sugerindo quadro de resistência hormonal. Os níveis de SDHEA encontravam-se na faixa de referência, sendo maiores nos homens, caracterizando a perda da contribuição ovariana. Diferentemente do que se tem especulado, não encontramos correlação entre os níveis de SDHEA e qualquer parâmetro clínico investigado. (Arq Bras Endocrinol Metab 2001;45/2:157-166)

Unitermos: Hormônio de crescimento; IGF-1; Sulfato de deidroepiandrosterona; Envelhecimento

ABSTRACT

Aging is associated with body changes, especially related with the endocrine system. The activity of the GH/IGF-1 axis and production of DHEAS decline significantly with aging, compromising body composition, cardiovascular and cognitive functions. We studied 225 elderly subjects from a community cohort (148 women and 77 men, 70 to 91 years) 80% of whom being considered "successful" (Mini-mental ≥ 24 and AVL ≤ 3). We measured basal serum levels of GH, IGF-1 and DHEAS and their possible correlations. Both, BMI and blood pressure levels were significantly higher in women. GH levels were also higher in women (1.6 ± 1.7 vs. 1.0 ± 1.3 ng/ml, $X \pm SD$, $p < 0.001$), and above the normal range in 14% and 19% of women and men. IGF-1 levels were similar (90 ± 42 and 101 ± 40 ng/ml, NS), and were not elevated but low in 35% and 24%, respectively. On the other hand, DHEAS levels were higher in men (86 ± 58 and 54 ± 36 μ g/dl, $p < 0.001$), but still within normal range in 92% of them. An

Martha K.P. Huayllas
Nelson Carvalhaes-Neto
Luiz Roberto Ramos
Claudio E. Kater

Disciplinas de Endocrinologia (MKPH, CEK) e de Geriatria (NCN, LRR), Departamento de Medicina, Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP/EPM), São Paulo, SP.

Recebido em 16/06/00
Revisado em 23/10/00
Aceito em 08/12/00

unexpectedly positive correlation was found between age and basal GH levels in men ($r = 0.38$, $p < 0.005$), whereas IGF-1 and age correlated negatively in both ($r = -0.24$ and $r = -0.32$). In women, DHEAS and IGF-1 correlated positively ($r = 0.27$). In conclusion, basal GH levels can be found elevated in elderly people and higher in women, whereas IGF-1 levels are normal to low in both groups, suggesting partial hormonal resistance. DHEAS levels were in the low-normal range and higher in men, disclosing the lack of ovarian contribution in women. Furthermore, no correlation was found between DHEAS levels and the clinical parameters studied. (Arq Bras Endocrinol Metab 2001;45/2:157-166)

Keywords: Growth hormone; IGF-1; Dehydroepiandrosterone sulfate; Aging

SOB O PRISMA ESSENCIALMENTE endocrinológico, o envelhecimento humano se acompanha de diminuição da produção de vários hormônios: hormônio de crescimento (GH), fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (*insulin-like growth factor-1*, IGF-1) e sulfato de deidroepiandrosterona (SDHEA), entre outros. Mesmo fisiológica, a deficiência relativa destes hormônios durante o envelhecimento pode estar associada a vários efeitos deletérios no organismo, como obesidade, osteoporose, dislipidemia, fenômenos tromboembólicos e demência (1-3).

O termo envelhecimento “bem sucedido” foi usado pela primeira vez por Rowe e Kahn em 1987 (4) e o *MacArthur Foundation Research Network on Successful Aging* definiu como sendo “bem sucedido” aqueles indivíduos idosos apresentando bom desempenho em testes funcionais de cognição e capacidade física (5), não existindo, entretanto, um consenso que defina tal conceito (4,6). Em contraste, aqueles com deterioração da função cognitiva e física são classificados como “idosos frágeis”.

A avaliação da função cognitiva pode ser feita através de um questionário, como o Mini-Exame do Estado Mental (7), e a capacidade de realizar atividades de vida diária (AVDs) pode ser avaliada por uma lista de tarefas rotineiras (8). São considerados “bem sucedidos” aqueles indivíduos que obtêm escores satisfatórios em ambos os testes.

Estudos recentes procuram relacionar a diminuição da produção ou da ação hormonal com parâmetros de envelhecimento “bem sucedido” ou “frágil” (9,10), mas com resultados controversos. A atividade do eixo GH/IGF-1 declina significativamente com a idade (11) e ambos, envelhecimento e deficiência de GH, estão associados com redução da

síntese protéica, da massa magra e da massa óssea e aumento da massa de tecido adiposo, situação esta denominada de somatopausa (12).

Níveis reduzidos de GH podem também afetar a função cognitiva e emocional, conforme demonstrado em estudos em crianças com déficit de GH (13); este fenômeno pode, igualmente, ser observado em adultos (14). A ação estimulatória do GH é mediada pelo IGF-1 que é um marcador da secreção de GH. Embora uma significativa correlação tenha sido documentada entre níveis séricos de IGF-1 e secreção espontânea de GH em crianças (15), ela pode ser menos evidente em idosos (16-18).

Deidroepiandrosterona (DHEA) é um hormônio esteróide secretado pelo córtex adrenal e transformado, na própria glândula e no fígado, em sulfato (SDHEA), um “reservatório” circulante de DHEA. SDHEA é secretado em abundância, mas é um dos hormônios que mais declinam com o envelhecimento, atingindo, após os 70 anos, níveis de 20% do seu pico de produção, que ocorre aos 30 anos (19).

O mecanismo de ação da DHEA e suas ações orgânicas específicas ainda não foram totalmente estabelecidos, não tendo sido identificado um receptor específico. Seu comportamento fisiológico é o de um andrógeno de fraca ação que, provavelmente, usa o receptor de estrógenos para suas ações (20). Existem, entretanto, evidências que indicam ser a DHEA um hormônio de maior amplitude de ação, envolvendo fenômenos imunológicos e outros relacionados ao processo de envelhecimento celular (21-23).

No presente estudo avaliamos os níveis séricos basais de GH, IGF-1 e SDHEA em uma população de homens e mulheres idosos acima de 70 anos de uma comunidade, correlacionando-os com parâmetros clínicos.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram avaliados 225 indivíduos idosos, 77 homens e 148 mulheres, com idades entre 70 e 91 anos, acompanhados no Ambulatório da Disciplina de Geriatria do Departamento de Medicina da Universidade Federal de São Paulo / Escola Paulista de Medicina (UNIFESP/EPM).

Todos fazem parte de uma coorte de idosos vivendo numa comunidade de classe média, compondo o estudo EPIDOSO (8), tendo sido estudados seqüencialmente durante um período de 12 meses, após consentimento por escrito, de acordo com protocolo previamente autorizado pela Comissão de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de São Paulo. Foram

excluídos indivíduos em uso de medicamentos que potencialmente pudessem interferir no estudo, como corticosteróides, insulina, hormônio de crescimento, terapia de reposição com hormônios sexuais (estrógenos ou testosterona), além de portadores de doenças neoplásicas e aqueles restritos ao leito. Outras medicações de uso rotineiro, como anti-hipertensivos, hipoglicemiantes orais e psicotrópicos, foram mantidas.

Uma avaliação inicial foi feita pela manhã, quando foram coletados dados clínicos oriundos de história e exame físico. A função cognitiva foi avaliada através de um instrumento rápido para rastreamento de deficiência cognitiva, denominado Mini-Exame do Estado Mental (Mini-Mental ou MM) (7), composto de 30 itens envolvendo várias funções, especialmente orientação, atenção, memória, abstração, gnosia, praxia e linguagem. Um escore inferior a 24 de um total de 30 apresenta sensibilidade de 80 a 90% e especificidade de 80% para discriminar indivíduos dementes de normais (8).

A capacidade de realizar atividades de vida diária (AVDs) foi avaliada usando-se uma lista de 15 atividades: deitar/levantar da cama, comer, cuidar da aparência, andar no plano, tomar banho, vestir-se, ir ao banheiro em tempo, subir um lance de escada, medicar-se na hora, andar perto de casa, fazer compras, preparar refeições, cortar unhas dos pés, sair de condução, fazer limpeza de casa (8). Foram considerados autônomos ou independentes aqueles que apresentavam dificuldades para realizar menos do que 4 AVDs.

No exame físico, aferiram-se peso, altura, índice de massa corpórea (IMC, peso em kg dividido pela estatura em m²) e medida da pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD) em repouso. A pressão arterial média (PAM) foi calculada através da fórmula $(PAS - PAD / 3) + PAD$.

Foram considerados hipertensos, segundo o III Consenso Brasileiro de Hipertensão Arterial (24), os idosos com PAS e/ou PAD igual ou maior do que 160 e 90mmHg, respectivamente. Para o IMC, foram considerados normais valores até 25kg/m², pré-obesidade (ou sobrepeso) entre 25 e 30kg/m², e obesidade classes I, II e III (obesidade mórbida), com IMCs entre 30 e 35, 35 e 40 e acima de 40kg/m², respectivamente (25).

Entre 2 e 5 dias depois, foram obtidas amostras de sangue em jejum e em repouso para dosagens de GH, IGF-1 e SDHEA. As amostras de sangue foram colhidas em tubo seco e o soro separado e enviado para processamento. Todas as dosagens hormonais, feitas em duplicata, foram realizadas no Laboratório Fleury (São Paulo, SP) utilizando metodologia própria para GH (26) e SDHEA (27); para IGF-1 foi utilizado ensaio imunorradiométrico pós-extração, com kit

comercial de quimioluminescência (*Chiron Diagnostics*, East Walpole, MA, EUA). Os valores de referência utilizados para análise foram obtidos do Manual de Exames do Laboratório Fleury (1999, São Paulo, SP), para as faixas etárias apropriadas.

Estatística

Para todos os parâmetros clínicos e laboratoriais foi calculada a média, o desvio-padrão (DP), o erro-padrão (EP), a mediana e a amplitude de variação (AV). Para as comparações estatísticas, os indivíduos estudados foram separados por sexo.

Em relação aos dados clínicos, os valores obtidos para homens e mulheres foram estratificados por faixas etárias (70 a 74; 75 a 79, 80 a 84 e 85 ou mais anos), faixas de IMC (≤ 25 ; >25 a ≤ 30 ; >30 a ≤ 40 e >40 kg/m²) e níveis de pressão arterial normais ou elevados (PAS ≥ 160 e/ou PAD >90 e/ou PAM >113 mmHg). Os indivíduos foram ainda subdivididos de acordo com os escores do MM e AVD: ≥ 24 e ≤ 3 , respectivamente. Os resultados hormonais foram subdivididos em valores de referência para a faixa etária (GH: $<0,1$ a $2,5$ ng/ml; IGF-1: 70-290ng/ml e SDHEA: 10-160 μ g/dl), e valores abaixo e acima desta faixa.

O teste t de Student foi utilizado para comparar valores entre homens e mulheres e o coeficiente de correlação de Spearman, para investigar possíveis associações entre variáveis clínicas e hormonais. O teste do Chi quadrado foi aplicado para comparação dos diversos subgrupos. A hipótese de nulidade foi rejeitada ao nível de $p < 0,05$.

RESULTADOS

Na tabela 1, estão apresentadas a média \pm DP, mediana e amplitude de variação dos dados clínicos e laboratoriais dos indivíduos estudados, divididos por sexo (77 homens e 148 mulheres). Nas tabelas 2 e 3, estão mostradas as distribuições por faixas (em número e percentagem) dos vários parâmetros clínicos e hormonais. Na figura 1 (A, B, e C), estão mostrados os valores individuais de GH, IGF-1 e SDHEA para homens e mulheres e as respectivas faixas de referência.

Não houve diferença entre as médias ou medianas de idades entre homens e mulheres; a distribuição por faixa etária mostrou-se homogênea entre os sexos, tendo cerca de 1/3 deles idade acima de 80 anos.

A mediana do escore MM foi idêntica nos homens e mulheres e igual ou acima de 24, valor limite de comprometimento, tendo havido 10,4% (n= 8) de homens e 13,5% (n= 20) de mulheres com valores de MM comprometidos, abaixo de 24.

Tabela 1. Dados clínicos e laboratoriais dos homens e mulheres idosos estudados (em média±DP, mediana [em itálico] e amplitude de variação [entre parênteses]).

	TODOS OS IDOSOS		p	Valores de Referência #
	Homens n= 77	Mulheres n= 148		
Idade (anos)	78±5 76 (70-89)	78±5 77 (70-91)	NS	
MM	27±3 29 (15-30)	27±3 28 (11-30)	NS	
AVD	1±2 0 (0-11)	2±2 0 (0-9)	NS	
Peso (kg)	70,0±11,3 71,0 (47,3-105,4)	61,8±12,1 60,4 (35,5-98,4)	<0,001	
IMC (kg/m ²)	26,2±3,7 25,8 (19,4-37,6)	27,4±5,1 26,9 (16,6-46,1)	<0,05	
PAS (mmHg)	152±24 150 (110-220)	166±27 160 (110-240)	<0,001	
PAD (mmHg)	85±13 80 (60-130)	90±14 90 (60-140)	<0,01	
PAM (mmHg)	107,3±15,5 106,7 (80-160)	115,0±15,8 113,3 (76,7-166,7)	<0,001	
GH (ng/ml)	1,0±1,3 0,4 (0,1-5,3)	1,6±1,7 1,2 (0,1-8,2)	<0,001	0,1-2,5
IGF1 (ng/ml)	101±40 98 (25-190)	90±42 81 (14-220)	NS	70-290
SDHEA (µg/dl)	86±58 68 (10-330)	54±36 48 (7-290)	<0,001	10-160

Valores de referência obtidos para as faixas etárias apropriadas.

Tabela 2. Número e porcentagem de indivíduos idosos estratificados de acordo com os escores MM e AVD, e o IMC e a Pressão Arterial (S, D e M).

	TODOS OS IDOSOS		p
	Homens n = 77	Mulheres n = 148	
IDADE			NS
70 -1 75	24 (31,2%)	54 (36,5%)	
75 -1 80	27 (35,1%)	42 (28,4%)	
80 -1 85	18 (23,4%)	37 (25,0%)	
> 85	8 (10,4%)	15 (10,1%)	
MM			NS
≥ 24	69 (89,6%)	128 (86,5%)	
< 24	8 (10,4%)	20 (13,5%)	
AVD			0,036
≤ 3	71 (92,2%)	121 (81,8%)	*
> 3	6 (7,8%)	27 (18,2)	*
IMC (kg/m²)			0,056
≤ 25	32 (41,6%)	50 (33,8%)	
> 25 ≤ 30	37 (48,0%)	60 (40,5%)	
> 30 ≤ 40	8 (10,4%)	36 (24,3%)	*
> 40	0 (0%)	2 (1,4%)	
PAS (mmHg)			0,010
< 160	44 (57,1%)	58 (39,2%)	*
≥ 160	33 (42,9%)	90 (60,8%)	*
PAD (mmHg)			0,011
≤ 90	63 (81,8%)	97 (65,5%)	*
> 90	14 (18,2%)	51 (34,5%)	*
PAM (mmHg)			0,001
≤ 113	51 (66,2%)	65 (43,9%)	*
> 113	26 (33,8%)	83 (56,1%)	*

* valores estatisticamente diferentes pela análise do Chi-quadrado.

Tabela 3. Número e porcentagem de indivíduos idosos estratificados de acordo com os resultados das dosagens hormonais: normais, abaixo ou acima da faixa de referência para a idade.

	TODOS OS IDOSOS		P
	Homens n = 77	Mulheres n = 148	
GH			0,0001
≤ 0,1	21 (27,3%)	9 (6,1%)	*
> 0,1 ≤ 2,5	45 (58,4%)	111 (75,0%)	*
> 2,5	11 (14,3%)	28 (18,9%)	
IGF-1			NS
< 70	18 (23,4%)	51 (34,4%)	
≥ 70 ≤ 290	59 (76,6%)	97 (65,6%)	
> 290	0 (0%)	0 (0%)	
SDHEA			0,003
< 10	0 (0%)	8 (5,4%)	*
≥ 10 ≤ 160	70 (90,9%)	138 (93,2%)	
> 160	7 (9,1%)	2 (1,4%)	*

* valores estatisticamente diferentes pela análise do Qui-quadrado.

A mediana do escore de comprometimento de AVDs também foi semelhante entre homens e mulheres e igual ou abaixo do limite normal de 3. Houve uma proporção significativamente maior de mulheres (18,2%; n= 27) do que de homens (7,8%, n= 6) com valores de AVD comprometidos (p< 0,05, tabela 2).

Do total de indivíduos, 83% dos homens (n=64) e 73% das mulheres (n= 108) preenchiam os critérios de “envelhecimento bem sucedido” (MM ≥24 e AVDs ≤3).

Embora o peso das mulheres tenha sido significativamente menor do que o dos homens, seu IMC foi significativamente maior (tabela 1). Tanto homens como mulheres tiveram média e mediana de IMC discretamente acima do limite normal e dentro da faixa de pré-obesidade. Houve maior número de obesos classes II (IMC >30 e ≤40) (p<0,056) e III (IMC >40) entre as mulheres, enquanto os homens tiveram maior proporção de indivíduos com peso normal e sobrepeso (NS).

Tanto a PAS como a PAD e a PAM foram significativamente mais elevadas em mulheres do que em homens. Houve também proporção significativamente maior de mulheres hipertensas (tanto sistólica, como diastólica ou média): 60,8% (n= 90) das mulheres e 42,9% (n= 33) dos homens apresentavam hipertensão sistólica, enquanto que apenas 34,5% (n= 51) e 18,2% (n= 14), respectivamente, apresentavam hipertensão diastólica. Com relação à PAM, 56,1% (n= 83) das mulheres e 33,8% (n= 26) dos homens foram considerados hipertensos.

Em relação aos dados hormonais, observa-se que os níveis basais de GH mostraram-se significante-

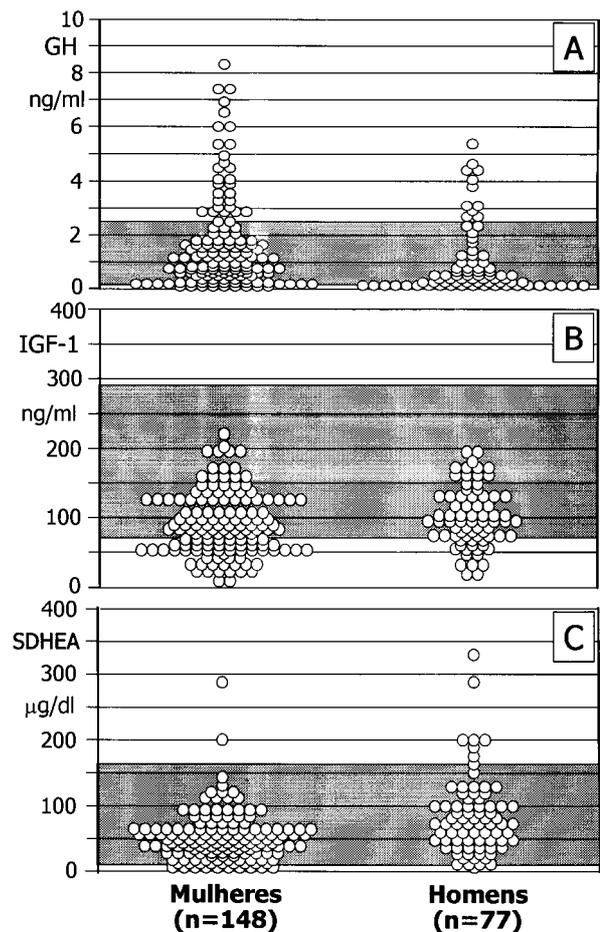


Figura 1. Níveis basais individuais de: GH (A), IGF-1 (B) e SDHEA (C) em 148 mulheres e 77 homens idosos.

mente mais elevados em mulheres, embora tanto médias como medianas estivessem na faixa de referência (tabela 1). Observa-se que 27,3% dos homens (vs. 6,1% das mulheres) tinham valores basais de GH abaixo do limite de detecção do método (p< 0,001). Valores acima do limite de referência (>2,5ng/ml) foram encontrados em proporções semelhantes em homens e mulheres (14,3% e 18,9%, respectivamente).

Os valores da mediana (mas não da média) de IGF-1 mostraram-se significativamente mais baixos em mulheres, embora houvesse uma tendência para valores normais-baixos em ambos os sexos. Não houve nenhum valor elevado de IGF-1 e 23,4% dos homens e 34,4% das mulheres apresentaram valores baixos.

Tanto a média como a mediana do SDHEA foram significativamente maiores em homens do que em mulheres (tabela 1), tendo 5,4% das mulheres (mas nenhum homem) apresentado valores abaixo do limite de referência (p<0,003). Valores elevados foram observados em 9,1% dos homens e 1,4% das mulheres (p<0,003).

As seguintes correlações significantes ($p < 0,05$) foram observadas entre variáveis:

1) positiva entre GH e idade nos homens ($r = 0,38$; figura 2) e negativa entre GH e peso ($r = -0,27$) e GH e MM ($r = -0,28$);

2) negativa entre IGF-1 e idade ($r = -0,32$, nas mulheres e $r = -0,24$, nos homens) e positiva entre IGF-1 e SDHEA entre as mulheres ($r = 0,27$);

3) negativa entre idade e peso/IMC tanto no homens ($r = -0,39 / -0,31$) como nas mulheres ($r = -0,25 / -0,17$);

4) positiva entre idade e AVD tanto nos homens ($r = 0,27$) como nas mulheres ($r = 0,26$) e negativa entre idade e MM tanto nos homens ($r = -0,25$) como nas mulheres ($r = -0,33$);

5) positiva entre MM e peso nos homens ($r = 0,28$) e mulheres ($r = 0,30$) e com o IMC só para as mulheres ($r = 0,28$);

6) negativa entre PAD e idade ($r = -0,25$ e $r = -0,17$) e positiva entre PAD e peso/IMC ($r = 0,32 / 0,37$ e $r = 0,32 / 0,29$) em homens e mulheres.

DISCUSSÃO

O presente estudo avaliou parâmetros clínicos e hormonais (GH, IGF-1 e SDHEA) em indivíduos com mais de 70 anos residentes na comunidade, verificando suas associações e possíveis diferenças entre homens e mulheres.

Os grupos eram homogêneos com relação à idade e aos índices MM e AVD, mostrando uma população com parâmetros de envelhecimento "bem sucedido" em torno de 80%. Este dado é importante pois demonstra que a maioria era independente do ponto de vista físico e cognitivo.

O envelhecimento é um processo complexo no qual há um declínio no tamanho e função de vários órgãos e sistemas. As células que morrem vão sendo substituídas por tecido adiposo e conjuntivo (28) e a composição corporal passa a apresentar modificações importantes com o aumento da massa adiposa que, aos 75 anos, pode ser 20 a 40% maior que aos 25 anos (29-30).

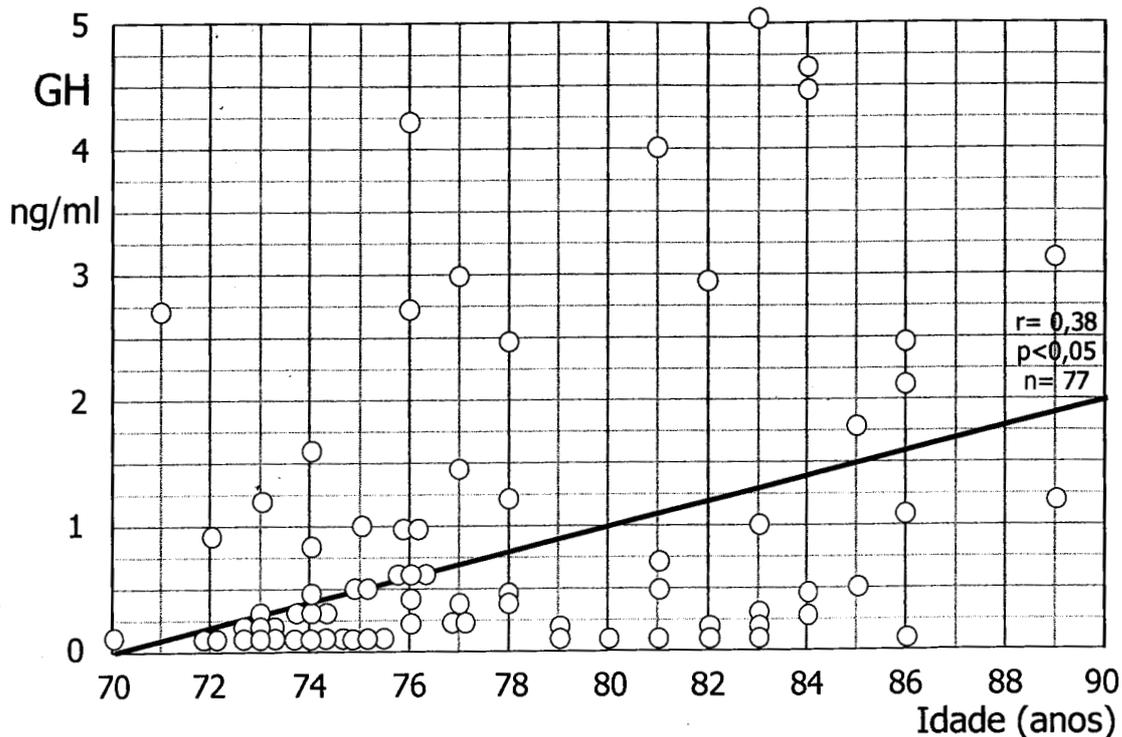


Figura 2. Correlação entre valores basais de GH e idade em 77 homens idosos.

Com relação aos homens, as mulheres apresentavam IMC e níveis pressóricos mais elevados, sugerindo, conforme dados da literatura, que, nas mulheres, o impacto da menopausa é um fator importante na aquisição de gordura abdominal devido, entre outros fatores, à falta de inibição de um fator lipotrófico, a lipase lipoprotéica, pelos baixos níveis de estrógeno (31). As pacientes desta casuística não se encontravam em terapia de reposição hormonal.

Porquanto não haja justificativa aparente para níveis pressóricos mais elevados nas mulheres idosas quando comparadas aos homens, é plausível que o excesso de peso possa ter alguma influência, mediada pela resistência à insulina (32).

Sabe-se que algumas alterações fisiológicas e metabólicas observadas no envelhecimento lembram deficiências hormonais. Mudanças na dinâmica de secreção de vários hormônios podem contribuir para o envelhecimento, estando os principais eixos hormonais afetados com a senescência (33,34). Estas alterações, porém, podem ser confundidas por múltiplos fatores, incluindo o uso de medicações, doenças crônicas e agudas coexistentes, mudanças na atividade física relatadas com a idade, medidas antropométricas, dieta e ciclo sono-vigília.

Um destes hormônios é o GH, um peptídeo de cadeia simples não glicosilado, de peso molecular 21,5kDa, que é secretado por somatotrófos da hipófise anterior; sua secreção pulsátil é controlada por dois peptídeos hipotalâmicos: GHRH (*GH-releasing hormone*) e somatostatina, os quais, respectivamente, estimulam e inibem sua liberação. A ação do GH pode ser tanto direta, através do acoplamento com um receptor de superfície com ativação da proteína G, quanto via IGF-1 (1).

Idosos podem apresentar um quadro clínico que lembra o déficit de GH com aumento de tecido adiposo abdominal, diminuição da força muscular e piora da cognição. Estudos revelam que adultos com déficit de GH, quando comparados com indivíduos saudáveis, mostram espessamento na camada íntima dos vasos e aumento na formação da placa aterosclerótica, sugerindo uma acelerada taxa de aterosclerose (34). É evidente, porém, que nem todos os idosos com piora na cognição e na atividade física apresentam déficit de GH, uma vez que estes fenômenos provavelmente têm origem multifatorial, inclusive genética.

A dosagem basal de GH não é utilizada rotineiramente, pois apresenta baixa especificidade, sendo um valor isolado pouco informativo, dada sua secreção pulsátil. Porém, na população idosa pode ser útil, antes que se façam testes de estímulo para sua avaliação, os

quais podem apresentar riscos se realizados sem cautela prévia (35). Outros métodos para a avaliação do eixo GH/IGF-1 incluem a geração de IGF-1, no qual observa-se aumento nos níveis de IGF-1 após a administração de GH (12), e o da supressão com octreotídeo, um análogo da somatostatina; estudo de Mulligan e cols. (36) demonstrou que em idosos não ocorre excessiva supressão do GH por ação da somatostatina, quando comparado com jovens.

Os níveis basais de GH encontravam-se na faixa de referência em 58% dos homens e 75% das mulheres idosas. Na média, estes níveis eram mais elevados nas mulheres, e uma percentagem maior delas apresentou valores acima do limite superior para a idade. Na nossa população de idosos, observamos que níveis basais de GH estavam acima da faixa de referência em 14% dos homens e 19% das mulheres. Tal fenômeno não caracteriza uma secreção patológica, na medida que não resulta nem em níveis elevados de IGF-1 e, muito menos, em manifestações clínicas de hipersomatotropismo. Porém, estudos recentes têm demonstrado que indivíduos com GH basal elevado podem apresentar menor expectativa de vida, semelhante ao que ocorre na acromegalia, apresentando como causa de mortalidade doenças cardiovasculares e neoplásicas (37).

Duas justificativas podem, então, ser cogitadas: 1) o simples fato da coleta pela manhã, em jejum, ter resultado num "stress" agudo para esses indivíduos; e 2) que alguns destes pacientes possam representar um fenômeno parcial de resistência hormonal, uma vez que os níveis de IGF-1 não se mostraram elevados. Não houve, entretanto, correlação significativa entre níveis elevados de GH e normais ou reduzidos de IGF-1.

Tal tendência pode ser parte de um *continuum*, na medida em que houve, pelo menos entre os homens, uma correlação positiva com a idade. Pode-se especular, também, que níveis elevados de GH nesta subpopulação de idosos possam representar uma alteração do "tônus" somatotrófico (provavelmente por redução da atividade da somatostatina) ou de sua metabolização periférica.

Encontramos, também, 27% dos homens e 6% das mulheres com níveis basais de GH reduzidos ou indetectáveis, porém estes dados não permitem afirmar que os pacientes com níveis baixos de GH apresentam comprometimento da reserva hormonal, pois este diagnóstico necessitaria de complementação com testes de estímulo e resposta de GH com pico ao redor de 3ng/ml (35). Por outro lado, corroborando dados da literatura (38), todos os indivíduos mostraram níveis de IGF-1 sempre normais-baixos ou francamente reduzidos, correlacionando-se negativamente com a idade.

Principal efector da ação do GH, o IGF-1 é um polipeptídeo muito semelhante à pró-insulina, com 7kDa de massa molecular, sintetizado principalmente no fígado, por ação do GH. Ele faz parte do "sistema IGF", com efeitos marcantes sobre o crescimento e a diferenciação de células normais e neoplásicas (38).

A dosagem do IGF-1 é uma adição lógica aos métodos de diagnóstico e seguimento de deficiência de GH, principalmente porque sua meia vida biológica – mais longa que a do GH (2 a 4 horas vs. 20 minutos) propicia uma visão mais integrada do fenômeno através de uma dosagem única.

Em nosso estudo, os níveis basais de IGF-1 tenderam a ser menores nas mulheres do que nos homens, em contraposição aos níveis de GH. Cerca de 30% dos idosos tinham níveis de IGF-1 abaixo, 70% estavam na faixa de referência tendendo ao baixo e nenhum estava elevado, mais uma vez contrastando com o perfil de GH. Tanto em homens como em mulheres houve redução significativa dos níveis de IGF-1 com a idade. Talvez este grupo mereça investigação complementar com testes de estímulo para liberação de GH, uma vez que a dosagem isolada de IGF-1 não significa déficit de GH (34) e/ou dosagens das proteínas carreadoras do IGF-1, IGFBP-3 e IGFBP-5, que podem estar reduzidas com o envelhecimento.

O mecanismo exato da associação entre a atividade do eixo GH/IGF-1 e medidas de função cognitiva sensitiva no envelhecimento não é bem conhecido. A ação do GH no sistema nervoso central é demonstrada por pelo menos duas evidências: o GH atravessa a barreira cerebral (33) e, existem sítios de ligação para GH em áreas do córtex cerebral, hipocampo, hipotálamo, putâmen e plexo coróide. O hipocampo é uma estrutura importante que tem papel essencial em múltiplos processos cognitivos, principalmente aprendizado e memória. A redução de sítios de ligação para o GH associada ao envelhecimento pode contribuir para o declínio da cognição. O achado de correlação negativa entre GH e MM nos homens idosos reforça a possibilidade da contribuição do GH na manutenção dos processos cognitivos.

O SDHEA é o hormônio adrenal que circula em maior quantidade e apresenta queda dramática com o envelhecimento (39). É sintetizado a partir do colesterol, com meia-vida biológica de 7 a 10 horas; sua função não é ainda totalmente conhecida. Mecanismos através dos quais o SDHEA pode ser ativo envolvem sua transformação parcial em muitos tecidos para esteróides sexuais ativos, andrógenos e/ou estrógenos (40). Estudos mostram que, apesar da queda nos níveis de SDHEA, níveis de cortisol não se

alteram com o envelhecimento. Isto demonstra que a função androgênica do córtex adrenal é dissociada da secreção de glicocorticóides (41), mesmo levando-se em conta a contribuição gonadal de 15%.

Os homens apresentaram níveis séricos de SDHEA significativamente mais elevados do que as mulheres em nosso estudo. Enquanto cerca de 92% dos idosos tinham níveis na faixa de referência, 5% das mulheres (mas nenhum homem) mostrava níveis baixos e 9% dos homens (mas apenas 1,4% das mulheres), níveis elevados. A queda dos níveis de SDHEA com a idade pode se dever tanto a uma falência específica das células secretoras de andrógenos adrenais quanto à redução num suposto fator hipotálamo-hipofisário estimulador de andrógenos adrenais (42). A diferença observada nos níveis de SDHEA entre homens e mulheres pode se dever à ausência da contribuição ovariana.

Encontramos correlação positiva entre SDHEA e IGF-1 em mulheres, fenômeno que pode ser observado também após a reposição hormonal de DHEA na dose de 50 a 100mg/dia (43). Um efeito protetor benéfico do SDHEA seria de antagonizar uma possível ação deletéria do cortisol em sítios cerebrais relacionados à cognição (42-44).

Em resumo, nossos resultados mostram que os níveis basais de GH no idoso não se apresentam necessariamente reduzidos, sendo mais elevados em mulheres do que em homens e com uma percentagem significativa de valores acima da faixa de referência. Em contraste, observamos níveis normais-baixos ou mesmo reduzidos de IGF-1, tanto em homens como em mulheres. Os níveis de SDHEA mostraram-se normais para a faixa etária, com pequena parcela de valores reduzidos em mulheres e elevados em homens, caracterizando a perda da contribuição ovariana.

Em conclusão, níveis de GH basal em idosos podem estar normais e até mesmo elevados, em associação com níveis de IGF-1 normais-baixos ou reduzidos. Esta relação inversa com os níveis de GH parece sugerir um quadro de resistência hormonal parcial e justificar o declínio de processos cognitivos e físicos observados no envelhecimento. Diferentemente do que se tem especulado, não encontramos correlação entre os níveis de SDHEA e qualquer parâmetro clínico investigado.

REFERÊNCIAS

1. Kellijman M. Age-related alterations of the growth hormone/insulin-like growth factor 1 axis. *J Am Geriatr Soc* 1991;39:295-307.

2. Reis R, Calsolari MR. O hormônio do crescimento e sua secreção no idoso. **Arq Bras Endocrinol Metab** 1997;41:143-7.
3. Orentreich N, Brind JL, Rizer RL, Vogelman JH. Age changes and sex differences in serum dehydroepiandrosterone sulfate concentrations throughout adulthood. **J Clin Endocrinol Metab** 1984;59:551-5.
4. Rowe JW, Kahn RL. Human aging: usual and successful. **Science** 1987;237:143-9.
5. Berkman LF, Seeman TE, Albert M, Blazer D, Kahn R, Rowe J. High, usual and impaired functioning in community-dwelling older men and women: findings from the MacArthur Foundation Research Network on Successful Aging. **J Clin Epidemiol** 1993;46:1129-40.
6. Roos N, Havens B. Predictors of successful aging: a twelve-year study of Manitoba elderly. **Am J Public Health** 1991;81:63-8.
7. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-Mental State": a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. **J Psychiatr Res** 1975;12:189-98.
8. Ramos LR, Toniolo J, Cendoroglo MS, Garcia JT, Najas MS, Perracini, et al. Two-year follow-up study of elderly residents in S. Paulo, Brazil: methodology and preliminary results. **Rev Saúde Publ** 1998;32(5):397-407.
9. Rockwood K, Fox RA, Stolee P. Frailty in elderly people: An evolving concept. **Can Med Assoc J** 1994;150:495-8.
10. Rockwood K, Stolee P, McDowell I. Factors associated with institutionalization of old people in Canada: Testing a multifactorial definition of frailty. **J Am Geriatr Soc** 1996;44:578-82.
11. Rudman D. Growth hormone, body composition, and aging. **J Am Geriatr Soc** 1985;33:800-7.
12. Rudman D, Feller AG, Nagraj HS, Gergans GA, Lalitha PY, Goldeberg AF, et al. Effects of human growth hormone in men over 60 years old. **N Engl J Med** 1990;323:1-6.
13. Allen DB. Childhood growth hormone (GH) deficiency: statural and psychological effect of long-term GH replacement. **The Endocrinologist** 1998;8(supl 6):3S-7S.
14. Jorgensen JO, Pedersen SA, Thuesen L, et al. Beneficial effects of growth hormone treatment in GH-deficient adults. **Lancet** 1989;1:1221-5.
15. The Growth Hormone Research Society: 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** 1998;83:379-81.
16. Kleinberg DL, Melmed S. The adult growth hormone deficiency syndrome: signs, symptoms, diagnosis. **The Endocrinologist** 1998;8(supl 6):8S-14S.
17. Vance ML, Maurus N. Growth hormone therapy in adults and children. **N Engl J Med** 1999;341(16):1206-16.
18. Corpas E, Harman SM, Blackman MR. Human growth hormone and aging. **Endocr Rev** 1993;14:20-39.
19. Ravaglia G, Forti P, Maioli F, Boschi F, Bernardi M, Prатели L, et al. The relationship of dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS) to endocrine-metabolic parameters and functional status in the oldest-old. Results from an Italian study on healthy free-living over ninety-years-olds. **J Clin Endocrinol Metab** 1996;81:1173-8.
20. Watson RR, Huls A, Chung S. Dehydroepiandrosterone and diseases of aging. **Drugs and Aging** 1996;9(4):274-91.
21. Nestler J. Dehydroepiandrosterone: Fountain of youth or snake oil? **The Endocrinologist** 1997;7:423-8.
22. Casson PR, Carson SA, Buster JE. Replacement of dehydroepiandrosterone in the elderly: rationale and prospects for the future. **The Endocrinologist** 1998;8:187-94.
23. Solerte SB, Fioravanti M, Vignati G, Giustina A, Cravello L, Ferrari E. Dehydroepiandrosterone sulfate enhances natural killer cell cytotoxicity in humans via generated immunoreactive insulin-like growth factor I. **J Clin Endocrinol Metab** 1999;84(9):3260-7.
24. Kohlmann Jr O, Guimarães AC, Carvalho MHC, Chaves Jr HC, Machado CA, Praxedes JN, et al. III Consenso Brasileiro de Hipertensão Arterial. **Arq Bras Endocrinol Metab** 1999;43(4):257-86.
25. Kuczmarski RJ, Flegal KM, Campbel SM, Johnson CL. Increasing prevalence of overweight among US adults. The National Health and Nutrition Examination Surveys 1060 to 1991. **JAMA** 1994;272:205-11.
26. Vieira JGH, Lombardi MT, Nishida SK. Monoclonal antibody based immunoenzimometric assay for serum human growth hormone. **Braz J Med Biol Res** 1990;23:293-6.
27. Vieira JGH, Furlanetto RP, Russo EMK, Noguti KO, Chacra AR. Radioimunoensaio do sulfato de dehidroepiandrosterona: metodologia e padronização de valores normais. **Arq Bras Endocrinol Metab** 1980;24:79-83.
28. Stevens J, Cai J, Pamuk ER, et al. The effect of age on the association between body-mass index and mortality. **N Engl J Med** 1998;338:1-7.
29. Zamboni M, Tucato E, Santana H, et al. The relationship between body composition and physical performance in older women. **J Am Geriatric Soc** 1999;47:1403-8.
30. Lissner L, Odell PM, D'Agostinho RB, et al. Variability of body weight and health outcomes in the Framingham population. **N Engl J Med** 1991;324:1839-44.
31. Samaras K, Spector TD, Nguyen TV, Baan K, Campbell LV, Kelly J. Independent genetics factors determine the amount and distribution of fat in women after the menopause. **J Clin Endocrinol Metab** 1997;82(3):781-5.
32. Phillis A, Oparil S. Hypertension in Women. **J Clin Endocrinol Metab** 1999;84(6):1862-6.
33. Shetty KR, Duthie EH. Anterior pituitary function and growth hormone use in the elderly. **Endocrinol Metab Clin N Amer** 1995;24(2):213-31.
34. Svensson J, Johannsson, G. Insulin-like growth factor-I in growth hormone-deficient adults: relationship to population-based normal values, body composition and insulin tolerance test. **Clin Endocrinol (Oxf)** 1997;46:579-86.
35. Lissett CA, Thompson EGE, Rahim A, Brennan BM, Shalet SM. How many tests are required to diagnose growth hormone (GH) deficiency in adults? **Clin Endocrinol** 1999;51:551-7.
36. Mulligan T, Vinuales AJ, Godschalk M, Iranmanesh A, Johannes JV. Synthetic somatostatin analogs

- (octreotide) suppress daytime growth hormone secretion equivalently in young and older men: Preserved pituitary responsiveness to somatostatin's inhibition in aging. **J Am Geriatr Soc** 1999;47:1422-4.
37. Maison P, Balkau B, Simon D, Chanson P, Rosselin G, Eschwège E. Growth hormone as a risk for premature mortality in healthy subjects: data from the Paris prospective study. **BJM** 1998;316:1132-3.
38. Papadakis MA, Grady D, Tierney MJ, Black D, Wells L, Grunfeld C. Insulin-like growth factor I and functional status in healthy older men. **J Am Geriatr Soc** 1995;43:1350-5.
39. Thomas G, Frenoy N, Legrain S, Sebag-Lanoe R, Baulieu EE, Debuire B. Serum dehydroepiandrosterone sulfate levels as an individual marker. **J Clin Endocrinol Metab** 1994;79(5):1273-6.
40. Longcope C. Dehydroepiandrosterone metabolism. **J Endocrinol** 1996;150:S125-S127.
41. Kalmijin S, Launer LJ, Stolk RP, Jong FH, Pols HAP, Hofman A, et al. A Prospective study on cortisol, dehydroepiandrosterone sulfate and cognitive function in the elderly. **J Clin Endocrinol Metab** 1998;83(10):3487-92.
42. Berr C, Lafont S, Debuire B, Dartigues JF, Baulieu EM. Relationships of dehydroepiandrosterone sulfate in the elderly with functional, psychological, and mental status and short-term mortality: A french community-based study. **Proc Natl Acad Sci** 1996;93:13410-5.
43. Morales AJ, Haubrich RH, Hwang JY, Asakura H, Hen SS. The effect of six months treatments with a 100mg daily dose of dehydroepiandrosterone (DHEA) on circulating sex steroids, body composition and muscle strength in age-advanced men and women. **Clin Endocrinol (Oxf)** 1998;49(4):421-32.
44. Guazzo EP, Kirkpatrick PJ, Goodyer IM, Shiers HM, Herbert J. Cortisol Dehydroepiandrosterone (DHEA), and DHEA sulfate in the cerebrospinal fluid on man: Relation to blood levels and the effects old age. **J Clin Endocrinol Metab** 1996;81(11):3951-60.

Endereço para correspondência:

Martha K.P. Huayllas
Disciplina de Endocrinologia, Departamento de Medicina
Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP/EPM)
Caixa Postal 20.266
04034-970 São Paulo, SP
e.mail: marthaka@uol.com.br