

## Papel Emergente do Eixo GH/IGF-I no Controle Cardiometabólico

### *Emerging Role of the GH/IGF-I on Cardiometabolic Control*

Carla R.P. Oliveira, Rafael A. Meneguz-Moreno, Manuel H. Aguiar-Oliveira, José A. S. Barreto-Filho

Universidade Federal de Sergipe, Aracaju, SE, Brasil

### Resumo

O hormônio de crescimento (GH), principal regulador do crescimento pós-natal, tem importantes ações metabólicas em diferentes tecidos, sinérgicas ou até antagônicas às do fator de crescimento semelhante à insulina tipo I (IGF-I), produzido sobretudo no fígado após ligação do GH ao seu receptor. Experimentos em modelos animais indicam um papel importante do GH na resistência a insulina, enquanto o papel do IGF-I nessa condição ainda não está completamente elucidado. Em humanos, o GH promove aumento da lipólise e da oxidação lipídica, enquanto o IGF-I desencadeia o aumento da oxidação lipídica apenas cronicamente. Enquanto as ações sobre o crescimento são tempo limitado, as ações metabólicas e cardiovasculares do eixo GH/IGF-I perduram durante toda a vida. Os potenciais efeitos anabólicos do GH têm sido utilizados em condições crônicas e hipercatabólicas, embora as investigações sobre os desfechos clínicos ainda sejam escassas. Neste artigo, pretendemos revisar as ações metabólicas do GH oriundas de modelos animais, os estudos em humanos normais e indivíduos com deficiência de GH, diabetes melito tipo 1, síndrome metabólica, estados hipercatabólicos e a relação do eixo GH/IGF-I com as adipocinas, disfunção endotelial e aterosclerose.

### Introdução

O hormônio de crescimento (GH) é o principal regulador do crescimento pós-natal, e tem importantes ações metabólicas. O GH liga-se ao seu receptor (GHR) e, via ativação do sistema JAK-STAT<sup>1</sup>, estimula especialmente no fígado a produção do fator de crescimento semelhante à insulina tipo I (IGF-I), que se liga a uma das seis proteínas transportadoras (IGFBPs1-6), especialmente a IGFBP3 e a subunidade ácido-lábil, formando o complexo ternário, que funciona como um reservatório circulante do IGF-I, impedindo o seu rápido *clearance*. O IGF-I liga-se ao seu receptor, que por sua vez apresenta considerável homologia com o receptor de insulina, ambos receptores acoplados à tirosina-cinase. O receptor do IGF-I liga-se com grande afinidade ao IGF-I e menor à insulina. O reverso ocorre com o receptor de insulina. Enquanto

### Palavras-chave

Lipólise, grelina, fator de crescimento insulin-like I, metabolismo, resistência à insulina.

Correspondência: Carla R. P. Oliveira •

Av. Adélia Franco, 2288, Apt. 704, Maragogi, Luzia – 49048-010 – Aracaju, SE, Brasil

E-mail: carlarpo@uol.com.br

Artigo recebido em 26/10/10; revisão recebido em 17/02/11; aceito em 11/03/11.

o IGF-I age basicamente sobre o crescimento, desenvolvimento e diferenciação celular, a insulina é primariamente envolvida na homeostase metabólica. Porém, é possível efeito cruzado entre um ligante e o receptor do outro. As maiores diferenças funcionais entre IGF-I e insulina são causadas por dois fatores. Primeiro, apesar de ambos os receptores serem expressos virtualmente em todos os tecidos, há uma expressão diferencial desses receptores. Enquanto o receptor de insulina é altamente expresso no músculo, fígado e tecido adiposo branco em adultos, o receptor de IGF-I é minimamente detectado nesses dois últimos sítios. A expressão do receptor de IGF-I é, contudo, comparável à do receptor de insulina no músculo esquelético. Segundo, a diversidade nos domínios intracelulares dos receptores nos diferentes tecidos leva a diferentes ações biológicas.

Os efeitos do GH sobre os adipócitos podem ser mediados via receptor  $\beta$ 3-adrenérgico, ao passo que no músculo esquelético e fígado os efeitos são mediados via GHR e ativação do sistema JAK-STAT. Nesses tecidos a sinalização do GH interage com aquela da insulina<sup>2</sup>. O GH antagoniza as ações da insulina no metabolismo dos carboidratos tanto direta, por meio dos mecanismos de bloqueio da sinalização celular, quanto indiretamente, pelo estímulo à lipólise e produção de ácidos graxos livres (AGL) nos adipócitos. No fígado, o IGF-I suprime a produção hepática de glicose via receptor de insulina, haja vista a escassa expressão hepática do receptor do IGF-I. O IGF-I estimula a diferenciação dos pré-adipócitos mediante atuação sobre o receptor do IGF-I, amplamente expresso nessas células, enquanto, nos adipócitos maduros as ações do IGF-I, são provavelmente mediadas pelo receptor de insulina, abundantemente expresso nessas células. No músculo, o IGF-I tem efeitos diretos na captação de glicose<sup>3</sup>. Neste artigo, serão abordados sinteticamente as ações metabólicas do GH oriundas de modelos animais, os estudos em humanos normais e em indivíduos com deficiência de GH, diabetes melito tipo 1, síndrome metabólica, estados hipercatabólicos e a relação do eixo GH/IGF-I com as adipocinas, disfunção endotelial e aterosclerose.

### Ações metabólicas do GH em modelos animais

Camundongos com deleção do gene do *GHR* são hipersensíveis a insulina em razão do aumento do número dos receptores de insulina no fígado, porém com uma tolerância diminuída à glicose por causa de um menor número de células  $\beta$  pancreáticas e uma reduzida secreção de insulina, conseqüentes à redução do estímulo do GH, via IGF-I na massa de células  $\beta$  pancreáticas<sup>4</sup>. Expressão gênica de IGF-I nas ilhotas pancreáticas desses animais restaura a massa de células beta, normalizando a produção de insulina e a tolerância a glicose<sup>5</sup>. Outro modelo estudado é o do camundongo com deficiência hepática de IGF-I<sup>6</sup>. Nesse modelo há uma redução em 75% do IGF-I circulante, com aumento do GH e da insulina,

em cerca de quarta vezes, com glicemias normais, o que sugere insulino-resistência, com tolerância a glicose aparentemente normal. Com a técnica do *clamp* euglicêmico-hiperinsulinêmico, foi verificado que esta insulino-resistência ocorre basicamente no músculo e somente tardiamente no fígado e tecido adiposo.

Para distinguir se a insulino-resistência seria decorrente da baixa concentração de IGF-I ou dos elevados níveis de GH foram realizados estudos em animais transgênicos oriundos do cruzamento dos animais com deficiência hepática de IGF-I com outros que expressam um antagonista do GH<sup>7</sup>. Na progenia obtida desses animais, a sensibilidade a insulina foi restaurada em concordância com estudos em humanos em que o uso do antagonista do GH na acromegalia também melhorou a insulino-sensibilidade. Quando cruzados camundongos com deficiência hepática de IGF-I com outros com deleção gene da subunidade ácido-labil obtiveram-se animais com IGF-I ainda mais baixos e níveis ainda maiores de GH, cerca de dez vezes em relação aos camundongos normais<sup>8</sup>. Esses animais mostraram melhora da captação da glicose no músculo e no tecido adiposo, mas nenhuma melhora da supressão da produção hepática de glicose durante o *clamp* euglicêmico-hiperinsulinêmico. Desde que o músculo também expressa o receptor de IGF-I, não é possível excluir a participação desse receptor na melhor captação periférica de glicose. Já a ausência do efeito no fígado pode ser causada pela ausência do receptor de IGF-I nesse órgão. Em resumo, GH parece ter um efeito crítico na insulino resistência, com o IGF-I desempenhando uma possível função modulatória. Por sua vez, para o desenvolvimento de uma massa normal de células beta e produção de insulina, o IGF-I parece ser o principal fator.

#### Ações metabólicas do GH em humanos

O papel do GH na regulação metabólica tem sido por meio século minimizado pela notória habilidade do GH em promover o crescimento. Recentemente, tem-se consolidado o conceito que muito do potencial do GH em promover o crescimento é secundário ao seu impacto metabólico<sup>9</sup>. Esse efeito metabólico é conhecido desde os primeiros trabalhos com a administração de GH hipofisário em altas doses que demonstraram acentuada lipólise, resistência à insulina e hiperglicemia<sup>10</sup>. A exposição ao GH leva ao aumento dos níveis circulantes de ácidos graxos livres, corpos cetônicos, IGF-I, insulina e glicose, todos anabólicos<sup>11,12</sup>. O jejum e o estresse amplificam a secreção do GH; enquanto a alimentação em geral a inibe<sup>13,14</sup>, sugerindo um papel predominante do GH nos estados pós-absortivos ou de jejum, condições nas quais as concentrações de IGF-I e insulina são baixas e as dos ácidos graxos livres, elevadas. Isso pode significar que o crescimento GH mediado e a retenção de nitrogênio são criticamente dependentes da mobilização lipídica. Em um organismo homeotérmico com escassa estocagem de carboidratos e sem acesso imediato à comida, a oxidação lipídica dependente de GH é um dos mecanismos de obtenção de energia para poupar proteína. Estudos com supressão seletiva da secreção de GH em humanos, com alimentação normal e dois dias de jejum, sugerem que o GH endógeno não tem uma ação relevante na regulação metabólica em curto prazo, como no período pós-absortivo (jejum noturno), mas assume um papel fundamental como um estimulador da lipólise durante jejum prolongado<sup>15</sup>, o que pode ter representado vantagem evolutiva em períodos de escassez alimentar.

O pico noturno de GH precede o pico dos ácidos graxos livres e dos corpos cetônicos por aproximadamente duas horas, mesmo tempo de latência necessário para elevação dos ácidos graxos livres após infusão de GH em humanos no estado pós-absortivo<sup>16</sup>. Em um modelo de hipersecreção de GH, como no diabetes melito tipo 1 com controle glicêmico precário, ocorre um estado de excessiva lipólise e cetogênese, em razão da incapacidade de secreção compensatória de insulina pelas células  $\beta$  do pâncreas<sup>17</sup>.

A lipólise exagerada decorrente de GH ocorre especialmente no tronco<sup>13</sup>, envolve a estimulação da expressão gênica após ligação do receptor do GH com a JAK2 e subsequente ativação da adenil-ciclase e estimulação da produção do AMP cíclico, ativando a lipase hormônio sensível<sup>18</sup>. Dessa forma, pode-se dizer que o principal efeito do GH “*per se*” é a estimulação da lipólise e oxidação lipídica, além da inibição da lipase lipoproteica no tecido adiposo, enzima fundamental à hidrólise dos triglicérides para que os ácidos graxos livres possam ser armazenados, e da estimulação dessa enzima em nível muscular, que permite uma maior utilização dos ácidos graxos livres pelo músculo esquelético<sup>3</sup>. Isso poupa os estoques de proteínas e de carboidratos de imediatos requerimentos oxidativos garantindo a adequada conservação de proteínas.

A administração de GH em doses elevadas a voluntários normais provoca aumento da síntese proteica e diminuição de excreção de ureia<sup>19</sup>, mas leva a prejuízo da sensibilidade insulínica no fígado e periferia, sobretudo no músculo esquelético<sup>20</sup>, evidenciando sua ação antagonista à insulina. Estudos demonstram que a coadministração de derivados do ácido nicotínico que bloqueiam a lipólise reduz drasticamente as ações do GH sobre a sensibilidade insulínica e síntese proteica<sup>21</sup>. Em suma, o efeito poupador de carboidrato e proteína obtido com GH parece depender em grande parte da estimulação da lipólise, aumentando as concentrações de ácidos graxos livres e corpos cetônicos na circulação.

Tendo sua secreção estimulada pelo GH, o IGF-I também apresenta ações metabólicas. Os receptores do IGF-I estão presentes especialmente em tecido muscular esquelético, cuja estimulação aumenta a captação de glicose, mediante a ativação dos transportadores de glicose tipo 4 (GLUT4)<sup>22</sup>, e provoca também diminuição da gliconeogênese e glicogenólise hepática, melhorando sensibilidade a insulina e a homeostase glicêmica, ações insulino-símile, que originaram seu nome. No metabolismo lipídico, o IGF-I parece ter pouca influência, pois os receptores de IGF-I são escassos nos adipócitos; no entanto, nos pré-adipócitos, esses receptores são abundantes e o IGF-I estimula a diferenciação dessas células<sup>23</sup>. Quanto ao metabolismo proteico, o IGF-I tem ações sinérgicas ao GH, e, de fato, as ações anabólicas do GH imprescindíveis para o crescimento, mas atuantes durante toda a vida, são mediadas pelo IGF-I<sup>24</sup>.

Conforme salientadas antes, doses supra-fisiológicas do GH são antagonistas aos efeitos de insulina, ao passo que o IGF-I potencializa ações insulino-símile. Pacientes acromegálicos são predispostos à intolerância a glicose e resistência a insulina. Como vimos, a lipólise GH dependente parece ser o determinante principal das ações anti-insulina do GH. Por sua vez, o IGF-I aumenta a sensibilidade a insulina parecendo não exercer efeitos diretos na lipólise ou lipogênese. Em contraste com as doses supra-fisiológicas de GH, a administração de doses baixas de GH em adultos com deficiência do GH, com

tolerância diminuída à glicose e com síndrome metabólica, é capaz de aumentar o IGF-I circulante, a sensibilidade a insulina e a captação periférica de glicose, sem induzir a lipólise. Esses dados sugerem a possibilidade que um esquema com GH em doses baixas propicie a manutenção da função das células beta pancreáticas e possivelmente retardar a progressão para intolerância a glicose nesses indivíduos<sup>25</sup>, como será detalhado a seguir. Apesar de papéis discordantes na homeostase glicídica, ambos GH e IGF-I têm nítidos efeitos anabólicos, na deficiência de IGF-I, GH dependente e o IGF-I na deficiência de IGF-I por resistência ao GH, aumentando a massa magra e reduzindo a massa gorda, especialmente a adiposidade visceral. Tendo em vista seu efeito sensibilizador de insulina, o IGF-I parece ser um agente anabólico preferível quando há prejuízo estabelecido ou possível ao metabolismo dos carboidratos.

Diferente do GH, que promove aumento da lipólise e da oxidação lipídica, o IGF-I leva ao aumento da oxidação lipídica apenas quando ministrado cronicamente. Tal diferença poderia ser explicada pela insulinopenia crônica promovida pelo IGF-I. A tabela 1 sumariza os principais efeitos metabólicos do GH e IGF-I *in vivo*.

#### Alterações metabólicas decorrentes de defeitos de secreção e ação do GH

A deficiência de GH cursa com alterações metabólicas há muito conhecidas. Quando essa deficiência ocorre na infância, há predisposição a estados hipoglicêmicos persistentes e profundos, pois o GH exerce papel fundamental para a homeostase glicêmica nesse período. Essa importância decresce em períodos posteriores contribuindo para que a deficiência de GH no adulto curse com resistência à insulina e hiperglicemia, pois na fase adulta o IGF-I passaria a ter participação mais intensa nos mecanismos homeostáticos dos carboidratos<sup>24</sup>. Outro fator

para essa resistência a insulina seria a alteração na composição corporal. É descrito que a deficiência de GH está associada à diminuição da massa magra e aumento do percentual de gordura, em especial da gordura visceral, provavelmente decorrente da ausência das ações lipolíticas e inibitórias do armazenamento lipídico do GH, além de suas ações referentes ao anabolismo proteico. Esse dado é corroborado por estudos que demonstram reversão desses parâmetros após reposição com GH<sup>25,26</sup>.

Estudos realizados com portadores de deficiência isolada e vitalícia do hormônio de crescimento, em razão de uma mutação homozigótica no gene do receptor do hormônio liberador do GH em Itabaianinha, no Nordeste do Brasil, demonstraram, da infância à velhice<sup>27,28</sup>, redução de massa magra refletindo a carência do efeito sinérgico do GH e do IGF-I sobre o anabolismo proteico e exagero do percentual de gordura com predomínio truncal, decorrente da menor lipólise nesse sítio. O tratamento com GH nesses indivíduos, sobretudo na fase de transição para a idade adulta, é crítico para o estabelecimento de uma composição corporal adequada<sup>29</sup>. Em indivíduos com baixa estatura idiopática e hiper-resposta do GH aos testes farmacológicos, o índice de massa corpórea foi menor no subgrupo com possível resistência parcial ao IGF-I em relação aos outros dois subgrupos, um com possível resistência parcial ao GH e outro com secreção normal do GH, nos quais um efeito metabólico direto do GH é possível. Pode-se especular uma menor massa de adipócitos no subgrupo com possível resistência parcial ao IGF-I, conseqüente a uma menor diferenciação dos pré-adipócitos, onde os receptores para IGF-I são abundantes<sup>23</sup>. Esses dados enfatizam os efeitos do eixo GH/IGF-I sobre a composição corporal em outros modelos que não a deficiência clássica do hormônio de crescimento<sup>30</sup>.

Em concordância com estudos que demonstraram associação da deficiência do GH com dislipidemia, os indivíduos com deficiência isolada de GH de Itabaianinha apresentam níveis

Tabela 1 – Ações metabólicas do GH e do IGF-I

Órgão	GH	IGF-I
Tecido adiposo	Aumenta lipólise	
	Reduz captação de glicose	Induz diferenciação de pré-adipócitos
	Reduz lipogênese	
Músculo esquelético	Reduz re-esterificação de AGL	
	Estimula síntese de proteínas	Estimula síntese de proteínas
	Reduz captação de glicose	Estimula captação de glicose (GLUT-4)
Fígado	Aumenta atividade da LPL	
	Aumenta secreção de VLDL	Diminui produção hepática de glicose
	Aumenta atividade de HL	
Global	Reduz expressão de P-PAR $\alpha$	
	Aumenta síntese de proteínas	Aumenta síntese de proteínas
	Aumenta MM e reduz MG %	Aumenta MM e reduz MG %
	Reduz sensibilidade insulinica	Aumenta sensibilidade insulinica
	Aumenta a produção e captação de lipoproteínas	Agudamente reduz e cronicamente aumenta a oxidação lipídica
	Aumenta lipólise	
	Aumenta oxidação lipídica	

AGL - ácidos graxos livres; HL - lipase hepática; P-PAR $\alpha$  - receptor ativado do proliferador do peroxisomo tipo  $\alpha$ ; LPL - lipase lipoprotéica; VLDL - lipoproteína de muito baixa densidade; MM - massa magra; MG % - percentual de massa gorda.

séricos elevados de colesterol LDL e de colesterol total, em comparação com os controles da mesma região<sup>28,31,32</sup>, efeito eventualmente associado a uma redução da expressão dos receptores hepáticos para o colesterol LDL<sup>33</sup>.

Embora a deficiência de GH de início na idade adulta seja associada à resistência à insulina<sup>34,35</sup>, os indivíduos com a deficiência isolada e vitalícia de GH de Itabaianinha apresentam níveis insulínicos reduzidos e valores do índice *homeostasis model assessment* de resistência à insulina (HOMA<sub>IR</sub>) menores do que aqueles dos controles normais<sup>28,32</sup>. Indivíduos heterozigóticos para essa mutação, apesar de não terem redução estatural e dos níveis de IGF-I, apresentam redução do peso corpóreo, da massa magra, da insulina em jejum e do HOMA<sub>IR</sub>, sugerindo um efeito direto da menor secreção de GH não dependente de IGF-I nos heterozigotos sobre a composição corporal<sup>36</sup>.

### Síndrome metabólica, estados hipercatabólicos e o eixo GH-IGF-I

A deficiência de GH de início na idade adulta e a síndrome metabólica compartilham muitas semelhanças, adiposidade visceral, resistência a insulina, hipertrigliceridemia, hipertensão arterial e redução dos níveis séricos de HDL. A adiposidade central e a resistência a insulina são aspectos fundamentais dessas duas síndromes e aumentam o risco de evolução para diabetes melito tipo 2<sup>37,38</sup>.

Portadores de síndrome metabólica também possuem níveis séricos de GH reduzidos, provavelmente em razão dos níveis cronicamente elevados de ácidos graxos livres e dos altos níveis de insulina observados na obesidade<sup>39</sup>. Esse dado levou a estudos que avaliassem o potencial do tratamento com GH em indivíduos portadores de síndrome metabólica. Os primeiros estudos utilizaram doses altas de GH (5-10 mg/kg/dia) e observaram redução da massa gorda, mas sem melhora na resistência a insulina, provavelmente decorrente da intensa lipólise promovida por esse hormônio, contrabalanceando os efeitos positivos do IGF-I<sup>40,41</sup>. Com isso, ensaios clínicos estão em andamento utilizando-se de doses menores (1-2 mg/kg/dia) e objetivando unir o menor efeito lipolítico possível do GH à melhora da resistência a insulina promovida pelo IGF-I<sup>25</sup>.

Em razão dos efeitos anabólicos do GH, foi postulado que sua utilização em situações hipercatabólicas poderia ser benéfica. Estudos realizados em pacientes portadores de Aids, grandes queimados e naqueles submetidos a cirurgias de grande porte evidenciaram melhora do balanço nitrogenado após terapia com GH<sup>42,43</sup>. Um estudo randomizado, controlado por placebo, realizado com pacientes em terapia intensiva demonstrou que os pacientes que receberam altas doses de GH apresentaram maior mortalidade que aqueles que receberam placebo<sup>44</sup>. No entanto, o uso de GH tem se mostrado seguro em condições crônicas, como fibrose cística, insuficiência renal crônica, Aids<sup>44-46</sup>, o que leva à necessidade de mais ensaios clínicos para avaliação de sua verdadeira eficácia e segurança.

### Adipocinas e o eixo GH-IGF-I

Está consolidado o conceito do tecido adiposo como um órgão endócrino e não com um reservatório inerte de calorias por meio do estoque de gorduras. Dentro das inúmeras proteínas secretadas pelo tecido adiposo, as adipocinas, vamos nos ater a duas, a adiponectina e a

leptina e a relação de ambas com o GH. Adiponectina é a mais abundante proteína originada do tecido adiposo, diminui com a obesidade e associa-se positivamente com a sensibilidade a insulina e inversamente com o risco de diabetes tipo 2<sup>47</sup>. Leptina, outra proteína específica do tecido adiposo, comumente elevada na obesidade, tem um papel aterogênico, protrombótico e angiogênico, estimulando a inflamação vascular, o estresse oxidativo e a hipertrofia das células musculares lisas, contribuindo para hipertensão, aterosclerose e outras doenças cardiovasculares<sup>48,49</sup>. Dados sobre essas duas adipocinas são controversos na deficiência de GH: Leptina tem sido descrita como elevada<sup>50,51</sup> ou normal<sup>52,53</sup>, e adiponectina como baixa<sup>54</sup> ou normal<sup>55</sup>. Descrevemos o primeiro relato de concentrações elevadas de adiponectina, associada a concentrações normais de leptina sérica, nos indivíduos com a deficiência isolada de GH de Itabaianinha<sup>56</sup> caracterizando um perfil de adipocinas distinto do comumente associado com obesidade (leptina elevada e baixa adiponectina). Interessante, nossos achados estão em concordância com dados recentes que mostram em modelos animais<sup>57</sup> e humanos<sup>58</sup> com resistência ao GH a adiponectina é mais elevada. Esse perfil de adipocinas, junto com os níveis muito baixos de IGF-I e sensibilidade normal a insulina, provavelmente protege esses indivíduos com deficiência isolada e genética de GH contra o aparecimento precoce da aterosclerose, apesar da composição corporal adversa, do aumento da pressão arterial, hipercolesterolemia e da presença de outros fatores de risco cardiovascular.

### Disfunção endotelial, aterogênese e o eixo GH-IGF-I

A Disfunção Endotelial (DE) é entendida como o processo fisiopatológico inicial da aterogênese. A diminuição de IGF-I parece estar associada à DE, já que o IGF-I aumenta a produção de óxido nítrico, melhora a sensibilidade a insulina, promove a ativação dos canais de potássio dependentes de ATP, previne a dislipidemia pós-prandial e ainda tem ações anti-inflamatórias e antiapoptóticas. Na deficiência de GH encontramos prejuízo na vasodilatação dependente de endotélio, aumento da agregação plaquetária, aumento da Proteína C Reativa de alta sensibilidade, elevação do PAI-1, elevação do fibrinogênio, aumento da espessura da íntima média e maior prevalência de placas ateroscleróticas, que podem ser revertidas com o tratamento com GH<sup>59,60</sup>. Por sua vez, o IGF-I e a insulina são potentes fatores tróficos, independentes da pressão arterial, na determinação da massa ventricular esquerda e da geometria cardíaca<sup>61</sup>.

Conforme apresentado antes, os indivíduos com deficiência isolada de GH de Itabaianinha apresentam fatores de risco cardiovascular: obesidade central, redução da massa magra, aumento do percentual de gordura, da pressão arterial e da Proteína C Reativa de alta sensibilidade e hipercolesterolemia e como fatores de proteção, diminuição da insulina basal, do HOMA<sub>IR</sub> e adiponectina mais elevada com leptina normal. O balanço desse conjunto de fatores conduz aos achados normais de espessura médio intimal das carótidas e excreção urinária de albumina (marcadores precoces de DE e aterosclerose), e da ausência de hipertrofia ventricular esquerda (marcador de lesão de órgão alvo)<sup>28,32,56</sup>.

Provavelmente essa maior insulino-sensibilidade e os níveis muito baixos de GH e IGF-I durante toda a vida impeçam o

aparecimento precoce da aterosclerose e da HVE nesse grupo com deficiência isolada e congênita de GH, talvez pela menor proliferação das células musculares lisas, etapa primordial para o crescimento de placa aterosclerótica. Por sua vez, a redução menos grave do IGF-I e com início na idade adulta pode levar à apoptose daquelas células, provocando a ruptura de placas ateroscleróticas preexistentes e os eventos cardiovasculares na deficiência de GH adquirida ou moderada<sup>32,62,63</sup>.

### Considerações finais

A capacidade do eixo GH/IGF-I em promover o crescimento decorre de uma complexa interação de ações metabólicas desempenhadas pelo GH e pelo IGF-I. As ações do GH e IGF-I são sinérgicas sobre o anabolismo proteico e a composição corporal com incremento da massa magra e redução do percentual de gordura, e são antagonistas sobre a sensibilidade insulínica, reduzida pelo GH e aumentada pelo IGF-I, e sobre a lipólise, aumentada pelo GH e reduzida pelo IGF-I. O GH aumenta a oxidação lipídica e o efeito do IGF-I é tempo dependente, agudamente diminuindo-a e cronicamente aumentando-a, via supressão insulínica. Enquanto a ação sobre o crescimento encerra-se com o estabelecimento da estatura final, as ações metabólicas

cardiovasculares perduram durante toda a vida, com implicações no processo de envelhecimento fisiológico e em várias situações clínicas como a deficiência de GH, diabetes melito, síndrome metabólica e estados hipercatabólicos. A terapia com GH melhora os aspectos metabólicos e a composição corporal na deficiência de GH de início na infância e na idade adulta e possivelmente nas condições citadas. Estudos adicionais são necessários para definir doses e segurança nessas outras indicações.

Enquanto os estudos de desfechos clínicos não sejam amplamente disponíveis, uma menção de cautela deve ser lembrada para que os desejados efeitos lipolíticos e anabólicos da terapia com o GH sejam aplicados na prática clínica.

### Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

### Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

### Vinculação Acadêmica

Este artigo é parte de tese de Doutorado de Carla R. P. Oliveira pela Universidade Federal de Sergipe.

## Referências

- Herrington J, Carter-Su C. Signaling pathways activated by the growth hormone receptor. *Trends Endocrinol Metab.* 2001;12(6):252-7.
- Dupont J, LeRoith D. Insulin and insulin-like growth factor I receptors: similarities and differences in signal transduction. *Horm Res.* 2001;55(Suppl.2):22-6.
- LeRoith D, Yakar S. Mechanisms of disease: metabolic effects of growth hormone and insulin-like growth factor 1. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2007;3(3):302-10.
- Liu J, Coschigano KT, Robertson K, Lipsett M, Guo Y, Kopchick JJ, et al. Disruption of growth hormone receptor gene causes diminished pancreatic islet size and increased insulin sensitivity in mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2004;287(3):E405-13.
- Guo Y, Lu Y, Houle D, Robertson K, Tang Z, Kopchick JJ, et al. Pancreatic islet-specific expression of an insulin-like growth factor-I transgene compensates islet cell growth in growth hormone receptor gene deficient mice. *Endocrinology.* 2005;146(6):2602-9.
- Yakar S, Liu J, Stannard B, Butler A, Accili D, Sauer B, et al. Normal growth and development in the absence of hepatic insulin-like growth factor I. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1999;96(13):7324-9.
- Yakar S, Setser J, Zhao H, Stannard B, Haluzik M, Glatt V, et al. Inhibition of growth hormone action improves insulin sensitivity in liver IGF-I deficient mice. *J Clin Invest.* 2004;113(1):96-105.
- Haluzik M, Yakar S, Gavrilova O, Setser J, Boisclair Y, LeRoith D. Insulin resistance in the liver-specific IGF-I gene-deleted mouse is abrogated by deletion of the acid-labile subunit of the IGF-binding protein-3 complex: relative roles of growth hormone and IGF-I in insulin resistance. *Diabetes.* 2003;52(10):2483-9.
- Møller N, Gjedsted J, Gormsen L, Fuglsang J, Djurhuus C. Effects of growth hormone on lipid metabolism in humans. *Growth Horm IGF Res.* 2003;13(Suppl.A):S18-21.
- Beck JC, McGarry EE, Dyrenfurth I, Venning EH. Metabolic effects of human and monkey growth hormone in man. *Science.* 1957;125(3253):884-5.
- Davidson MB. Effect of growth hormone on carbohydrate and lipid metabolism. *Endocr Rev.* 1987;8(2):115-31.
- Møller N. The role of growth hormone in the regulation of human fuel metabolism. In: Flyvbjerg A, Ørskov H, Alberti KGMM, editors. *Growth hormone and Insulin-like growth factors in human and experimental diabetes.* Chichester: John Wiley & Sons; 1993. p. 224-332.
- Ho KY, Veldhuis JD, Jonson ML, Furlanetto R, Evans WS, Alberti KG, et al. Fasting enhances growth hormone secretion and amplifies the complex rhythms of growth hormone secretion in man. *J Clin Invest.* 1988;81(4):968-75.
- Hohnstn DG, Davis RR, Prescott RW. Regulation of growth hormone secretion in man: a review. *J R Soc Med.* 1985;78(4):319-27.
- Sakharova AA, Horowitz JF, Surya S, Goldenberg N, Harber MP, Symons K, et al. Role of growth hormone in regulating lipolysis, proteolysis, and hepatic glucose production during fasting. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(7):2755-9.
- Edge JA, Harris DA, Phillips PE, Pal BR, Matthews DR, Dunger DB. Evidence for a role for insulin and growth hormone in overnight regulation of 3-hydroxybutyrate in normal and diabetic adolescent. *Diabetes Care.* 1993;16(7):1011-8.
- Hansen AP, Johansen K. Diurnal patterns of blood glucose, serum free fatty acids, insulin, glucagon and growth hormone in normals and juvenile diabetics. *Diabetologia.* 1970;6(1):27-33.
- Argetsinger LS, Campbell GS, Yang X, Witthuhn BA, Silvennoinen O, Ihle JN, et al. Identification of JAK2 as a growth hormone receptor-associated tyrosine kinase. *Cell.* 1993;74(2):237-44.
- Fryburg DA, Louard RJ, Gerow KE, Gelfand RA, Barrett EJ. Growth hormone stimulates skeletal muscle protein synthesis and antagonizes insulin's antiproteolytic action in humans. *Diabetes.* 1992;41(4):424-9.
- Bratusch-Marrain PR, Smith D, DeFronzo RA. The effect of growth hormone on glucose metabolism and insulin secretion in man. *J Clin Endocrinol Metab.* 1982;55(5):973-82.
- Nielsen S, Møller N, Christiansen JS, Jørgensen JO. Pharmacological antilipolysis restores insulin sensitivity during growth hormone exposure. *Diabetes.* 2001;50(10):2301-8.
- Di Cola G, Cool MH, Accili D. Hypoglycemic effect of insulin-like growth factor-1 in mice lacking insulin receptors. *J Clin Invest.* 1997;99(10):2538-44.

23. Scavo LM, Karas M, Murray M, Leroith D. Insulin-like growth factor-I stimulates both cell growth and lipogenesis during differentiation of human mesenchymal stem cells into adipocytes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(7):3543-53.
24. Mauras N, Haymond MW. Are the metabolic effects of GH and IGF-I separable? *Growth Horm IGF Res.* 2005;15(1):19-27.
25. Yuen KC, Dunger DB. Impact of treatment with recombinant human GH and IGF-I on visceral adipose tissue and glucose homeostasis in adults. *Growth Horm IGF Res.* 2006;16(Suppl.A):A55-61.
26. Brummer RJ. Effects of growth hormone treatment on visceral adipose tissue. *Growth Horm IGF Res.* 1998;8(Suppl.B):19-23.
27. de A Barreto ES, Gill MS, De Freitas ME, Magalhães MM, Souza AH, Aguiar-Oliveira MH, et al. Serum leptin and body composition in children with familial GH deficiency (GHD) due to a mutation in the growth hormone-releasing hormone (GHRH) receptor. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1999;51(5):559-64.
28. Barreto-Filho JA, Alcântara MR, Salvatori R, Barreto MA, Sousa AC, Bastos V, et al. Familial isolated growth hormone deficiency is associated with increased systolic blood pressure, central obesity and dyslipidemia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(5):2018-23.
29. Gleeson H, Barreto ES, Salvatori R, Costa L, Oliveira CR, Pereira RM, et al. Metabolic effects of growth hormone (GH) replacement in children and adolescents with severe isolated GH deficiency due to a GHRH receptor mutation. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2007;66(4):466-74.
30. Milani SLS. Caracterização clínica e laboratorial de crianças e adolescentes com insensibilidade parcial ao hormônio de crescimento ou ao IGF-I. [Tese]. Ribeirão Preto (SP): Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, USP; 2009.
31. Gleeson HK, Souza AH, Gill MS, Wieringa GE, Barreto ES, Barreto-Filho JA, et al. Lipid profiles in untreated severe congenital isolated growth hormone deficiency through the lifespan. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2002;57(1):89-95.
32. Oliveira JL, Marques-Santos C, Barreto-Filho JA, Ximenes Filho R, de Oliveira Britto AV, Oliveira Souza AH, et al. Lack of evidence of premature atherosclerosis in untreated severe isolated growth hormone deficiency due to a GHRH receptor mutation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(6):2093-9.
33. Raben MS, Hollenberg CH. Effect of growth hormone on plasma fatty acids. *J. Clin. Invest.* 1959;38(3):484-8.
34. Hew FL, Koschmann M, Christopher M, Rantza C, Vaag A, Ward G, et al. Insulin resistance in growth hormone-deficient adults: defects in glucose utilization and glycogen synthase activity. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81(2):555-64.
35. Gola M, Bonadonna S, Doga M, Giustina A. Clinical Review: Growth Hormone and Cardiovascular Risk Factor. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:1864-70.
36. Pereira RM, Aguiar-Oliveira MH, Sagazio A, Oliveira CR, Oliveira FT, Campos VC, et al. Heterozygosity for a mutation in the growth hormone-releasing hormone receptor gene does not influence adult stature, but affects body composition. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(6):2353-7.
37. Bengtsson BA. The consequences of growth hormone deficiency in adults. *Acta Endocrinol (Copenh).* 1993;128(Suppl.2):2-5.
38. Johansson JO, Fowelin J, Landin K, Lager I, Bengtsson BA. Growth hormone-deficient adults are insulin-resistant. *Metabolism.* 1995;44(9):1126-9.
39. Veldhuis JD, Iranmanesh A, Ho KK, Waters MJ, Johnson ML, Lizarralde C. Dual defects in pulsatile growth hormone secretion and clearance subserved the hyposomatotropism of obesity in man. *J Clin Endocrinol Metab.* 1991;72(1):51-9.
40. Albert SG, Mooradian AD. Low-dose recombinant human growth hormone as adjuvant therapy to lifestyle modifications in the management of obesity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(2):695-701.
41. Franco C, Brandberg J, Lonn L, Andersson B, Bengtsson BA, Johannsson C. Growth hormone treatment reduces abdominal visceral fat in postmenopausal women with abdominal obesity: a 12-month placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(3):1466-74.
42. Wilmore DW. The use of growth hormone in severely ill patients. *Adv Surg.* 1999;33:261-74.
43. Mulligan K, Tai VW, Schambelan M. Use of growth hormone and other anabolic agents in AIDS wasting. *JPN J Parenter Enteral Nutr.* 1999;23(6 Suppl):S202-9.
44. Takala J, Ruokonen E, Webster NR, Nielsen MS, Zandstra DF, Vundelinckx C, et al. Increased mortality associated with growth hormone treatment in critically ill adults. *N Engl J Med.* 1999;341(11):785-92.
45. Haffner D, Schaefer F, Nissel R, Wuhl E, Tonshoff B, Mehls O. Effect of growth hormone treatment on the adult height of children with chronic renal failure. German Study Group for Growth Hormone Treatment in Chronic Renal Failure. *N Engl J Med.* 2000;343(13):923-30.
46. Hardin DS, Ellis KJ, Dyson M, Rice J, McConnell R, Seilheimer DK. Growth hormone improves clinical status in prepubertal children with cystic fibrosis: results of a randomized controlled trial. *J Pediatr.* 2001;139(5):636-42.
47. Li S, Shin HJ, Ding EL, van Dam RM. Adiponectin levels and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2009;302(2):179-88.
48. Beltowski J. Leptin and atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 2006;189(1):47-60.
49. Seufert J. Leptin effects on pancreatic beta-cell gene expression and function. *Diabetes.* 2004;53(Suppl. 1):152-8.
50. Stevenson AE, Evans BAJ, Gevers EF, Elford C, McLeod RWJ, Perry MJ, et al. Does adiposity status influence femoral cortical strength in rodent models of growth hormone deficiency? *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2009;296(1):147-56.
51. Joaquin C, Aguilera E, Granada ML, Pastor MC, Salinas I, Alonso N, et al. Effects of GH treatment in GH deficiency adults on adiponectin, leptin and pregnancy-associated plasma protein-A. *Eur J Endocrinol.* 2008;158(4):483-90.
52. Jung CH, Lee WY, Rhee EJ, Kim SY, Oh KW, Yun EJ, et al. Serum ghrelin and leptin levels in adult growth hormone deficiency syndrome. *Arch Med Res.* 2006;37(5):612-8.
53. Gill MS, Toogood AA, Jones J, Clayton PE, Shalet SM. Serum leptin response to the acute and chronic administration of growth hormone (GH) to elderly subjects with GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84(4):1288-95.
54. Lanes R, Soros A, Gunczler P, Paoli M, Carrillo E, Villaroel O, et al. Growth hormone deficiency, low levels of adiponectin and unfavorable plasma lipid and lipoproteins. *J Pediatr.* 2006;149(3):324-9.
55. Fukuda I, Hizuka N, Ishikawa Y, Itoh E, Yasumoto K, Murakami Y, et al. Serum adiponectin levels in adult growth hormone deficiency and acromegaly. *Growth Horm IGF Res.* 2004;14(6):449-54.
56. Oliveira CR, Salvatori R, Meneguz-Moreno RA, Aguiar-Oliveira MH, Pereira RM, Valença EH, et al. Adipokine profile and urinary albumin excretion in isolated growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(2):693-8.
57. Nilsson L, Binart N, Bohlooly-Y M, Bramnert M, Egecioglu E, Kindblom J, et al. Prolactin and growth hormone regulate adiponectin secretion and receptor expression in adipose tissue. *Biochem Biophys Res Commun.* 2005;331(4):1120-6.
58. Kanety H, Hemi R, Ginsberg S, Pariente C, Yissachar E, Barhod E, et al. Total and high molecular weight adiponectin are elevated in patients with Laron syndrome despite marked obesity. *Eur J Endocrinol.* 2009;161(6):837-44.
59. Capaldo B, Patti L, Oliviero U, Longobardi S, Pardo F, Vitale F, et al. Increased arterial intima-media thickness in childhood-onset growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82(5):1378-81.
60. Pfeifer M, Verhovec R, Zizek B, Prezely J, Poredos P, Clayton RN. Growth hormone (GH) treatment reverses early atherosclerotic changes in GH-deficient adults. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84(2):453-7.
61. Verdecchia P, Reboldi G, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Telera MP, et al. Circulating insulin and insulin growth factor-1 are independent determinants of left ventricular mass and geometry in essential hypertension. *Circulation.* 1999;100(17):1802-7.
62. Delafontaine P, Song YH, Li Y. Expression, regulation, and function of IGF-I, IGF-IR, and IGF-I binding proteins in blood vessels. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004;24(3):435-44.
63. Oliveira JL, Aguiar-Oliveira MH, D'Oliveira AJr, Pereira RM, Oliveira CR, Farias CT, et al. Congenital growth hormone (GH) deficiency and atherosclerosis: effects of GH replacement in GH-naive adults. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(12):4664-70.