

# ***Terapia de Reposição Hormonal Contínua na Pós-Menopausa: Ênfase no Hormônio do Crescimento, Insulina, Fator de Crescimento Semelhante à Insulina I (IGF-I) e Proteína Ligadora 3 do IGF (IGFBP-3)***

artigo original

**Denise Ginzburg  
Rosimere J. Teixeira  
Trude Dimetz  
Jodélia L.M. Henriques  
Hildoberto C. Oliveira**

*Disciplinas de Endocrinologia e Ginecologia, Faculdade de Ciências Médicas (FCM), Hospital Universitário Pedro Ernesto (HUPE), Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ), Rio de Janeiro, RJ.*

## RESUMO

A importância da terapia de reposição hormonal da menopausa (TRHM) na qualidade de vida na pós-menopausa é inquestionável. Entretanto, nem todos os efeitos determinados pelo seu emprego estão bem estabelecidos. Este estudo tem como objetivo avaliar a influência da TRHM sobre os níveis séricos do hormônio do crescimento (GH), fator de crescimento semelhante à insulina I (IGF-I), proteína ligadora 3 do IGF (IGFBP-3), glicose e insulina. Realizamos um ensaio clínico controlado, prospectivo, longitudinal e comparativo, no qual 53 mulheres na pós-menopausa, natural ou cirúrgica, foram submetidas ou não a TRHM contínua, durante um período de 6 meses, com estrogênios conjugados (EC-0,625mg/d) associados ou não ao acetato de medroxiprogesterona (AMP-2,5mg/d), pela via oral. As participantes foram subdivididas em 3 grupos: Grupo EC + AMP > 20 mulheres com útero, que utilizaram EC e AMP; Grupo EC > 20 mulheres histerectomizadas, que usaram EC; Grupo C > 13 mulheres, sem TRHM. Ao início e ao final do estudo foram realizadas as dosagens basais do GH; IGF-I e IGFBP-3. Também realizamos o teste oral de tolerância à glicose (TOTG) de 2 horas, com determinação dos níveis de glicose e insulina; a área abaixo da curva (AAC) de glicose e de insulina e o índice de resistência à insulina (IRI). O emprego da TRHM reduziu os níveis do IGF-I no EC + AMP ( $p=0,01$ ) e EC ( $p=0,0007$ ), sem alteração nos níveis do IGFBP-3. Os níveis do GH se elevaram mediante a TRHM, (EC + AMP:  $p=0,004$  e EC:  $p=0,0003$ ), entretanto, as concentrações séricas do IGF-I e do IGFBP-3 não parecem ser bons marcadores da secreção circadiana do GH. Aos 6 meses observou-se uma correlação negativa do IGF-I com a AAC de glicose nos três grupos (EC + AMP:  $r=-0,42$ ,  $p=0,06$ ; EC:  $r=-0,58$ ,  $p=0,007$  e C:  $r=-0,64$ ,  $p=0,01$ ). O IGFBP-3 e a AAC de glicose apresentaram correlação negativa no grupo EC ( $r=-0,45$ ,  $p=0,04$ ) e tendência no EC + AMP ( $r=-0,42$ ,  $p=0,06$ ). A associação do AMP determinou o aparecimento de ITG em 30% das pacientes do grupo EC + AMP ( $n=6$ ). Nossos dados sugerem uma interação entre o metabolismo dos carboidratos com o IGF-I e o IGFBP-3. Os efeitos gerados pelo emprego prolongado da TRHM contínua na regulação do GH, IGF-I e IGFBP-3 ainda necessitam elucidação. (**Arq Bras Endocrinol Metab 2001;45/4:390-400**)

**Unitermos:** Hormônio do crescimento (GH); Fator de crescimento semelhante à insulina I (IGF-I); Proteína ligadora 3 do IGF (IGFBP-3); Terapia de reposição hormonal da menopausa (TRHM).

## ABSTRACT

The importance of the hormone replacement therapy (HRT) in the quality of life at the postmenopause is unquestionable. However not all the effects determined by its use are well established yet. This study has the aim to evaluate the influence of the HRT on serum levels of the growth hormone (GH), insulin-like growth factor I (IGF-I), insulin-like growth factor binding protein 3 (IGFBP-3), glucose and insulin. We performed a controlled, prospective, longitudinal and comparative clinical trial, in which 53 natural or surgical postmenopausal women were submitted or not to a continuous HRT, during a 6 months period, with conjugated estrogens (CE-0.625mg/d) asso-

Recebido em 17/02/01  
Aceito em 24/02/01

ciated or not to the medroxyprogesterone acetate (MPA-2.5mg/d), by the oral route. The participants were subdivided in 3 groups: Group CE + MPA > composed by 20 women with uterus, who utilized CE and MPA; Group CE > composed by 20 hysterectomized women, who used CE; Group C > formed by 13 women, without HRT. Basal levels of GH, IGF-I and IGFBP-3 were measured in the beginning and at the end of the study. We have also performed a 2-hour oral glucose tolerance test (OGTT), with determination of glucose and insulin levels; area under curve (AUC) of glucose and insulin and insulin resistance index (IRI). The HRT use decrease the IGF-I levels in CE + MPA ( $p=0.01$ ) and CE ( $p=0.0007$ ), without change in the IGFBP-3 levels. The GH levels increased during the use of the HRT (EC + AMP:  $p=0.004$  e EC:  $p=0.0003$ ), however the serum concentrations of IGF-I and IGFBP-3 did not seem to be good markers of the circadian secretion of GH. At 6 months, it was noticed a negative correlation of the IGF-I with the AUC of glucose in the three groups (CE + MPA:  $r=-0.42$ ,  $p=0.06$ ; CE:  $r=-0.58$ ,  $p=0.007$  and C:  $r=-0.64$ ,  $p=0.01$ ). The IGFBP-3 and the AUC of glucose showed a significant negative correlation in the group CE ( $r=-0.45$ ,  $p=0.04$ ) and a tendency in CE + MPA ( $r=-0.42$ ,  $p=0.06$ ). The association of MPA determined the appearance of IGT in 30% of the patients from the group EC + AMP ( $n=6$ ). Our results suggested an interaction between the carbohydrate metabolism with the IGF-I and IGFBP-3. The effects caused by the prolonged use of continuous HRT in the regulation of GH, IGF-I and IGFBP-3 still require elucidation. (Arq Bras Endocrinol Metab 2001;45/4:390-400)

**Keywords:** Growth hormone (GH); Insulin-like growth factor I (IGF-I); Insulin-like growth factor binding protein 3 (IGFBP-3); Hormone replacement therapy (HRT).

**A** MAIOR LONGEVIDADE DA POPULAÇÃO MUNDIAL levou a um aumento do número de mulheres que alcançam a menopausa. Nos últimos anos, tem crescido o interesse sobre os fatores psíquicos e fisiológicos da menopausa, o que desencadeou o desenvolvimento de novos métodos que possibilitam uma maior precisão no seu diagnóstico e prognóstico. Assim como o estudo das eventuais consequências do hipoestrogenismo no organismo feminino, e também na avaliação dos riscos e benefícios do emprego da terapia de reposição hormonal da menopausa (TRHM).

Com o avançar da idade, principalmente após a quinta década de vida, é notada uma diminuição na secreção do GH, nas concentrações séricas dos fatores de crescimento semelhantes à insulina (IGFs) e nas proteínas ligadoras de IGFs (IGFBPs) (1-4) A importância fisiológica do GH em adultos não é bem definida, apresentando propriedades lipolíticas e anabólicas que parecem ser mediadas pelo IGF-I. Estudos demonstram que as ações do GH envolvem uma tendência a diminuir o

conteúdo de tecido adiposo do organismo e redistribuir do sítio central para o periférico; aumentar a massa muscular e óssea; elevar o conteúdo de proteínas, sódio, potássio, cálcio e fósforo do organismo; aumentar os níveis da insulina e a intolerância à glicose; melhorar a resposta imunológica; aumentar a função renal e reduzir o colesterol sérico (5,6).

A contribuição do déficit estrogênico no declínio da secreção do GH na pós-menopausa vem sendo investigada. Observa-se um declínio na resposta ao estímulo pelo hormônio liberador do hormônio do crescimento (GHRH) e na secreção espontânea do GH (7,3), que pode ser refletida pela alteração dos níveis séricos de IGF-I e IGFBP-3 (6). Esta redução dos níveis do GH, IGFs e IGFBPs poderia ser parcialmente explicada pela menor produção de estrogênios na pós-menopausa (1-4).

Também é notada uma deterioração do metabolismo dos carboidratos, manifestada pela intolerância glicídica e hiperinsulinemia, que também pode estar associada ao hipoestrogenismo da pós-menopausa (8). Existem evidências acerca da influência do emprego da TRHM sobre o metabolismo de glicose e insulina. No estudo de intervenções de estrogênio/progestina na pós-menopausa (PEPI), onde foram estudadas 875 mulheres na pós-menopausa, subdivididas em 5 grupos (Placebo; estrogênios conjugados (EC); EC + acetato de medroxyprogesterona (AMP) cíclica; EC + AMP contínua e EC + progesterona micronizada (PM) cíclica), não houve redução na insulina de jejum, diferindo de outros estudos. Entretanto, foi observada uma redução significativa da glicemia de jejum e aumento da glicemia de 2 horas, nos grupos em uso de TRHM comparando-se ao grupo placebo (9).

Os progestogênios agem no metabolismo dos carboidratos, acarretando um aumento na secreção de insulina e da resistência periférica à insulina, mediada pelos derivados de maior potência androgênica, como os derivados 19-nortestosterona, mas sem significância em relação aos derivados da progesterona (10,11).

Alguns estudos demonstram que o estrogênio oral leva a uma acentuação do decréscimo do IGF-I, elevação nos níveis séricos das IGFBPs e um aumento da sensibilidade à insulina na pós-menopausa (12-14). O decréscimo do IGF-I parece ser dependente da inibição de sua produção hepática e do aumento da IGFBP-1 pelo estrógeno, o que poderia ser minimizado por baixas doses de EC, que apesar de ainda ter efeito hepático, poderiam causar menor redução no IGF-I do que outras preparações de estrógeno oral, como o etinilestradiol (11,12,14-16).

A redução do IGF-I também pode estar associada a um aumento da secreção do GH nas 24 horas, o que

seria explicado pela redução da retroalimentação negativa pelo IGF-I e pela ação central dos estrogênios na restauração da reserva e na liberação do GH, resultando em alteração do eixo GH/IGF-I (7,11,12,14-16). Não têm sido descritas alterações significativas dos níveis de IGFBP-3 pela via oral (17). A via transdérmica parece evitar o efeito hepático dos estrogênios na inibição hepática do IGF-I, na elevação dos níveis séricos das IGF-BPs ou alteração da sensibilidade insulínica (11,18,19).

Ainda é inconclusiva a ação dos progestágenos em relação ao decréscimo do IGF-I causado pelos estrogênios. Dados preliminares demonstram que alguns derivados progestogênicos não apresentam interferência, enquanto outros como o acetato de noretisterona apresenta efeito reverso, isto é, aumentariam o IGF-I (11).

Este estudo tem como objetivo avaliar os efeitos da TRHMM contínua, com EC, associados ou não ao AMP, na pós-menopausa, sobre os níveis séricos do GH, IGF-I, IGFBP-3, insulina e glicose.

### CASUÍSTICA E MÉTODOS

O modelo do estudo utilizado foi o ensaio clínico controlado, prospectivo, longitudinal e comparativo. Foram estudadas 53 mulheres saudáveis, na pós-menopausa, que compareceram ao ambulatório de Endocrinologia do HUPE, durante o período de 01 de março de 1995 a 19 de maio de 1997, as quais foram submetidas ou não à TRHM contínua, com EC isolados, ou associados ao AMP. Foi solicitado consentimento pós-informação às pacientes selecionadas.

A inclusão das mulheres no estudo foi dependente da presença dos seguintes critérios: menopausa natural há pelo menos 12 meses; menopausa cirúrgica, isto é, histerectomia sem ooforectomia, confirmada através dos níveis do FSH 40mUI/ml e de E<sub>2</sub> 30pg/ml e/ou citologia vaginal com padrão atrofico; idade máxima de 60 anos; índice de massa corporal [IMC = Peso (Kg)/Altura<sup>2</sup> (m)] entre 20-30kg/m<sup>2</sup>; mamografia e citologia cervical sem evidência de neoplasia; ausência de utilização de TRHM por pelo menos 03 meses antes do início do estudo. Foram excluídas do estudo as pacientes que apresentaram concomitância das seguintes condições: doenças metabólicas e/ou endocrinopatias (ex.: diabetes, intolerância à glicose (ITG), doença tireoidiana, doença das supra-renais, hiperprolactinemia etc.); dietas hipocalóricas; utilização de barbitúricos, anti-convulsivantes, rifampicina, esteróides sistêmicos ou qualquer outra droga que altere o metabolismo dos carboidratos; hepatopatias e colelitíase; hipertensão arterial e DCV; antecedente de doença tromboembólica; anemia falciforme; citologia cervical de grau 3, 4 ou 5; presença de

miomatose uterina; carcinoma hormônio-dependente (ex.: mama, endométrio).

Numa triagem inicial foram avaliados: história clínica; classificação da intensidade dos sintomas climáticos, através da escala adaptada de Hauser GA e cols, 1994 (20); exames físico e ginecológico com coleta de citologia cérvico-vaginal e solicitação de mamografia.

Foi realizado o teste oral de tolerância à glicose (TOTG) de 2 horas com determinação dos níveis de glicose e insulina. Foram dosados os níveis basais de FSH, LH, E<sub>2</sub>, GH, IGF-I, IGFBP-3. As amostras de sangue venoso basal foram colhidas entre 8:00 e 10:00 horas da manhã, após jejum de 12 horas, e posteriormente separadas em duas alíquotas de 5ml, uma mantida à temperatura ambiente e a outra centrifugada e estocada a -20°C. Foram utilizados os seguintes métodos para a determinação hormonal basal: FSH e LH- imunoradiométrico (IRMA) (*Diagnostic Products Corporation* - DPC). E<sub>2</sub>- radioimunoensaio (RIE) (DPC). GH- RIE com duplo anticorpo (DPC). IGF-I- método de IRMA (*Diagnostic Systems Laboratories* - DSL); com coeficiente de variação intraensaio para valores baixos, médios e altos de 3,4%, 3,0% e 1,5% e interensaio de 8,2%, 1,5% e 3,7%, respectivamente; IGFBP-3- método de IRMA (DSL); com coeficiente de variação intraensaio para valores baixos, médios e altos de 1,8%, 3,2% e 3,9% e interensaio de 1,9%, 0,5% e 0,6%, respectivamente.

O TOTG foi realizado de acordo com a recomendação do *National Diabetes Data Group* (21). As amostras para a determinação de glicose (G) e insulina foram coletadas antes e após 30, 60, 90 e 120 minutos da administração oral de 75g de dextrosol. Os níveis séricos de glicose foram aferidos pelo método PAP, enzimático colorimétrico (Roche). A insulina foi determinada pelo RIE (DPC).

A resposta ao TOTG foi classificada como: (22) normal: glicemia de jejum (GJ) < 110mg/dl e de 120 minutos < 140mg/dl; intolerância à glicose: GJ < 126mg/dl e de 120 minutos 140 e < 200mg/dl; diabetes: GJ 126mg/dl ou de 120 minutos 200mg/dl.

As áreas abaixo da curva (AAC) de glicose e insulina foram calculadas pelo modelo trapezoidal adaptado da fórmula de Tai (23). O índice de resistência insulínica (IRI) foi calculado a partir dos valores das AAC de glicose e insulina do TOTG, utilizando-se para esta determinação a modificação da fórmula de Sluiter e cols.: IRI = AAC glicose x AAC insulina / 10.000 (24).

Após a avaliação inicial, selecionamos 53 participantes que foram alocadas em três grupos com as seguintes características: Grupo EC + AMP- 20 pacientes com útero, às quais foram administrados

0,625mg de EC (Premarin®, Wyeth) associados a 2,5mg de AMP (Cycrin®, Wyeth), por via oral, de forma contínua, por 6 meses. Grupo EC - 20 pacientes submetidas a histerectomia, às quais foram administrados 0,625mg de EC (Premarin®, Wyeth), por via oral, de forma contínua, por 6 meses. Grupo C - 13 mulheres saudáveis na pós-menopausa, como controles que não receberam qualquer tipo de reposição hormonal.

A divisão nos grupos foi seguida de prescrição, explicação e fornecimento da terapia de reposição hormonal contínua para os grupos EC + AMP e EC. Todas as integrantes foram instruídas para o retorno no 1°, 3° e 6° mês, após o início do estudo. Em todos os retornos, foi realizada nova avaliação clínica e ginecológica, com ênfase ao aparecimento dos efeitos colaterais da TRHM e dos sintomas climatéricos.

Ao final dos 6 meses os três grupos foram submetidos à reavaliação laboratorial, constituída pela aferição dos níveis de glicose e insulina basais e após TOTG, incluindo a verificação dos níveis basais de E<sub>2</sub>, GH, IGF-I e IGFBP-3. A aderência ao tratamento foi verificada através dos níveis de E<sub>2</sub> ao final dos 6 meses, sendo que a administração de 0,625mg de EC determina um valor sérico de E<sub>2</sub> de aproximadamente 40pg/ml (25). Destacamos que não foi observado abandono em nenhum dos grupos, e que não foi proposto nenhum tipo especial de dieta e/ou atividade física durante o estudo.

A comparação entre os dois regimes terapêuticos foi realizada através do cálculo da variação percentual (D%) e/ou da variação média (D), sempre que necessário.

A análise estatística foi realizada pelo teste paramétrico - ANOVA ou através do teste não paramétrico de Kruskal-Wallis. Na análise de variância, quando o F foi significativo, esta foi complementada com

o teste de comparação múltipla de Scheffé. Para variáveis categóricas, foram utilizados os testes de Qui-quadrado (x<sup>2</sup>) ou de Fisher. Na avaliação estatística da interligação entre duas variáveis paramétricas, utilizamos o teste de correlação de Pearson ou de Spearman nas não paramétricas. Os resultados foram expressos pelos valores da média e desvio padrão. Os testes foram considerados significativos com valor de p menor que 0,05.

## RESULTADOS

As características gerais dos grupos estão dispostas na tabela 1. Os grupos foram semelhantes quanto à idade. A comparação entre os grupos demonstrou diferença significativa entre a idade de menopausa no grupo de mulheres histerectomizadas em relação ao grupo EC + AMP (p= 0,01) e ao grupo C (p= 0,004), sendo que o tempo de pós-menopausa do grupo EC diferiu do grupo EC + AMP (p= 0,045) e do grupo C (p= 0,0096).

Todas as pacientes apresentaram níveis basais de FSH e LH semelhantes e dentro da faixa esperada na pós-menopausa (p= 0,78 e p= 0,73, respectivamente). Os níveis de E<sub>2</sub> também foram compatíveis com a pós-menopausa, embora maiores no grupo EC em relação ao grupo C (p= 0,05), como mostra a tabela 2. Os níveis absolutos e a variação média do E<sub>2</sub> aumentaram significativamente nos grupos sob TRHM (p< 0,0001 e p< 0,0001, respectivamente), o que comprova a aderência terapêutica das pacientes (tabela 2).

Todos os TOTGs da avaliação basal se encontravam dentro da faixa de normalidade, isto é, sem critérios para intolerância à glicose (ITG) ou diabetes. Aos seis meses foi observado que 15,09% (n= 8) das participantes apresentaram ITG, sendo que 30% (n= 6) das pacientes no grupo EC + AMP, 5% (n= 1) no

**Tabela 1.** Características gerais na pós-menopausa.

	GRUPO EC + AMP (n = 20)	GRUPO EC (n = 20)	GRUPO C (n = 13)	SIGNIFICÂNCIA (p)
IDADE (anos)	50,80 ± 5,66	50,80 ± 4,06	50,61 ± 4,38	NS
IDADE DA MENOPAUSA / HISTERECTOMIA (anos)	46,80 ± 3,79	42,50 ± 6,03*	47,61 ± 3,38	p = 0,006
TEMPO DE PÓS-MENOPAUSA / HISTERECTOMIA (meses)	55,00 ± 39,90	100,75 ± 78,26†	36,61 ± 31,67	p = 0,038
COR				
Branca	70% (n = 14)	55% (n = 11)	53,8% (n = 7)	NS
Não branca	30% (n = 6)	45% (n = 9)	46,2% (n = 6)	
TRH PRÉVIA				
Sim	20% (n = 4)	10% (n = 2)	23,1% (n = 3)	NS
Não	80% (n = 16)	90% (n = 18)	76,9% (n = 10)	

\* p = 0,01 vs. grupo EC + AMP; p = 0,004 vs. grupo C; † p = 0,045 vs. grupo EC + AMP; p = 0,0096 vs. grupo C. EC - estrogênios conjugados; EC + AMP - estrogênios conjugados + acetato de medroxiprogesterona.

**Tabela 2.** E<sub>2</sub>, Glicose, insulina, AAC e IRI, na pós-menopausa, pré e pós TRHM e controle.

GRUPO EC + AMP (n = 20)	GRUPO EC (n = 20)	GRUPO C (n = 13)	SIGNIFICÂNCIA	
E2 (pg/ml)				
Basal	11,77 ± 10,19	18,04 ± 9,71**	9,34 ± 9,10	p = 0,06
6 meses	77,24 ± 50,54 *	79,78 ± 29,38€	12,16 ± 11,98 †	p < 0,0001
GLICOSE JEJUM (mg/dl)				
Basal	90,40 ± 13,29	89,05 ± 15,68	90,53 ± 9,4	NS
6 meses	86,85 ± 14,86	88,55 ± 14,14	92,30 ± 9,04	NS
%	-1,32 ± 24,62	-1,30 ± 19,09	2,43 ± 9,94	NS
INSULINA JEJUM (UI/ml)				
Basal	13,3 ± 9,23	8,88 ± 5,28	10,99 ± 7,93	NS
6 meses	9,49 ± 4,04	9,47 ± 5,64	13,04 ± 7,05	NS
%	-6,39 ± 64,22	21,41 ± 73,98	83,41 ± 144,31	NS
AAC GLICOSE				
Basal	14805,75 ± 2075,25	13339,5 ± 2931,47	14151,92 ± 2590,85	NS
6 meses	15277,5 ± 4445,53	13962,75 ± 2991,23	15481,15 ± 2691,44	NS
%	4,03 ± 31,69	6,98 ± 24,89	10,33 ± 13,93	NS
AAC INSULINA				
Basal	11315,02 ± 6119,4	8759,77 ± 5537,83	9785,53 ± 6636,93	NS
6 meses	7153,95 ± 3187,52 φ	7773,15 ± 3989,21	9940,15 ± 6103,88	NS
%	-25,80 ± 30,66	4,41 ± 60,65	37,24 ± 117,30	NS
IRI				
Basal	17003,14 ± 10263,03	12070,56 ± 8901,52	14806,14 ± 12767,30	NS
6 meses	10966,97 ± 5494,17 ††	11386,33 ± 7133,74	15928,18 ± 10495,44	NS
%	-19,09 ± 50,01§	14,90 ± 82,11	51,94 ± 122,94	p = 0,06

\* p < 0,0001 basal vs. 6 meses; \*\* p = 0,05 vs. grupo C; † p < 0,0001 vs. grupo EC + AMP e p < 0,0001 vs. grupo EC; € p < 0,0001 basal vs. 6 meses; φ p = 0,01 basal vs. 6 meses; †† p = 0,04 basal vs. 6 meses; § p = 0,07 vs. grupo C.

grupo EC e 7,6% (n= 1) no grupo C, (p= 0,05).

Os valores de glicose, insulina de jejum (I<sub>0</sub>), da AAC de glicose e do IRI foram similares entre os grupos, como mostra a tabela 2. A AAC de insulina e o IRI apresentaram redução significativa apenas no grupo após o uso de EC + AMP (p= 0,01 e p= 0,04), sendo observada uma tendência à variação percentual no IRI na análise geral dos grupos, p= 0,06, (tabela 2).

Os níveis de GH, IGF-1 e IGFBP-3 foram semelhantes nos três grupos no início do estudo, (tabela 3). Ao final do estudo observamos um aumento significativo dos níveis absolutos do GH (p= 0,001) e da variação média entre os grupos (p= 0,008). Entretanto, a análise por grupo mostrou que a elevação do GH foi significativa apenas nos grupos sob TRHM em relação aos valores do início do estudo, (p= 0,004, p= 0,0003 e p= 0,85), vide tabela 3 e figura 1.

Aos 6 meses os níveis do IGF-I foram semelhantes entre os grupos, entretanto, observamos uma tendência a apresentar diferença entre o EC e C (p= 0,09). Na análise por grupo, após os seis meses, os níveis do IGF-I foram significativamente menores do que os valores iniciais apenas no grupo EC + AMP (p= 0,01) e no grupo EC (p= 0,0007), como mostra a tabela 3 e a figura 1. Os níveis de IGFBP-3 foram semelhantes aos 6 meses de estudo, as variações médias e percentuais de IGFBP-3 encontram-se na tabela 3. A análise das participantes que apresentaram

ITG ao final do estudo não diferiu significativamente das demais integrantes dos grupos em relação aos níveis do GH, IGF-I ou IGFBP-3.

Em relação à análise de correlação dos níveis basais do GH, este tendeu a ser diretamente proporcional aos níveis do E<sub>2</sub> no grupo C (r= 0,52, p= 0,06) e foi inversamente proporcional à AAC de glicose (AACG) no grupo EC (r= -0,51, p= 0,02). Aos 6 meses o GH correlacionou-se positivamente com o E<sub>2</sub> no grupo EC + AMP (r= 0,72, p= 0,0003) e negativamente ao E<sub>2</sub> no grupo EC (r= -0,55, p= 0,01) (tabela 4).

A análise do IGF-I basal evidenciou uma correlação inversamente proporcional com a insulina basal (I<sub>0</sub>) no grupo EC (r= -0,44, p= 0,05). Ao final do estudo, a análise dos níveis do IGF-I apresentou correlação positiva com o E<sub>2</sub> no grupo C (r= 0,56, p= 0,04). Em todos os grupos foi observada uma correlação inversamente proporcional dos níveis do IGF-I com a AAC de glicose aos 6 meses (r= -0,42, p= 0,05, r= -0,58, p= 0,007 e r= -0,64, p= 0,01) (tabela 4).

Foi encontrada correlação positiva dos níveis basais de IGFBP-3 com a AAC de insulina (AACI), com a insulina basal e com o IRI no grupo EC + AMP (r= 0,66, p= 0,001; r= 0,65, p= 0,001 e r= 0,66, p= 0,001, respectivamente). No grupo EC, a IGFBP-3 apresentou uma tendência à correlação negativa entre a AAC de glicose e o IRI (r= -0,40, p= 0,08 e r= -0,39, p= 0,08,

**Tabela 3.** Níveis de GH, IGF-I e IGFBP-3 na pós-menopausa, pré e pós TRHM.

	GRUPO EC + AMP (n = 20)	GRUPO EC (n = 20)	GRUPO C (n = 13)	SIGNIFICÂNCIA
GH (ng/ml)				
Basal	1,31 ± 1,43 (0-5,8)	1,42 ± 1,76 (0-6,6)	1,16 ± 1,04 (0-3,8)	NS
6 meses	2,79 ± 2,16 (0,1-7,9)‡ 1,48 ± 2,62	3,75 ± 2,31 (0,1-10,6)§ 2,33 ± 2,13	1,27 ± 1,05 (0-3,3)* 0,11 ± 1,01**	p = 0,001  p = 0,008
IGF-I (ng/ml)				
Basal	122,04 ± 89,52 (2,2-286,0)	150,65 ± 102,32 (0-308)	166,12 ± 167,17 (4,4-519)	NS
6 meses	58,31 ± 63,03 (1,3-274,0)¥ -63,73 ± 106,80	45,98 ± 67,98 (1,8-300) †† -104,67 ± 128,16	103,16 ± 129,16 (1,9-437) † -62,96 ± 240,57	NS  NS
IGFBP-3 (ng/ml)				
Basal	2354,0 ± 636,21 (1521-3982)	2750,0 ± 771,19 (1530-3872)	2949,53 ± 1379,99 (1600-6889)	NS
6 meses	2687,95 ± 748,86 (1241-4172)	3127,75 ± 867,30 (1028-4769)	3104,53 ± 880,03 (2153-5091)	NS
%	333,95 ± 939,64 20,32 ± 41,01	376,95 ± 943,08 20,75 ± 46,89	155,00 ± 829,91 13,08 ± 31,48	NS NS

‡ p = 0,004 basal vs. 6 meses; § p = 0,0003 basal vs. 6 meses; \*p = 0,01 vs. grupo EC + AMP e p = 0,0004 vs. grupo EC; \*\* p = 0,08 vs. grupo EC + AMP e p = 0,001 vs. grupo EC; ¥ p = 0,01 basal vs. 6 meses; †† p = 0,0007 basal vs. 6 meses; † p = 0,09 vs. grupo EC.

**Tabela 4.** Análise de correlação do GH, IGF-I e IGFBP-3 na pós-menopausa, pré e pós TRHM e no controle.

Tempo	Variável	Grupo EC + AMP		Grupo EC		Grupo C		
		r	P	r	p	r	p	
Basal	GH	E2	0,31	NS	0,23	NS	0,52	0,06
		AACG	0,07	NS	-0,51	0,02	0,23	NS
	IGF-I	I0	-0,16	NS	-0,44	0,05	-0,47	NS
		IRI	-0,13	NS	-0,21	NS	0,03	NS
	IGFBP-3	AACG	0,17	NS	-0,40	0,08	-0,24	NS
		AACI	0,66	0,001	-0,30	NS	-0,10	NS
I0		0,65	0,001	-0,26	NS	-0,20	NS	
	IRI	0,66	0,001	-0,39	0,08	-0,13	NS	
6 meses	GH	E2	0,72	0,0003	-0,55	0,01	0,17	NS
	IGF-I	E2	-0,02	NS	-0,18	NS	0,56	0,04
		AACG	-0,42	0,05	-0,58	0,007	-0,64	0,01
	IGFBP-3	AACG	-0,42	0,06	-0,45	0,04	-0,46	NS

respectivamente) (tabela 4). Aos seis meses a correlação entre a IGFBP-3 com a AAC de glicose apresentou uma tendência à correlação negativa no grupo EC + AMP (r = -0,42, p = 0,06) a qual foi significativa no grupo EC (r = -0,45, p = 0,04) (tabela 4).

## DISCUSSÃO

O climatério é caracterizado pela falência ovariana determinando um déficit estrogênico, que repercute em diversos órgãos a curto, médio e longo prazos, e reflete na morbidade e na mortalidade da mulher. A utilização

da TRHM na pós-menopausa, não se restringe a eliminar ou aliviar os sintomas e sinais clínicos decorrentes do hipoestrogenismo, mas também abrange as mulheres assintomáticas com risco para DCV e osteoporose, visando prevenir e diminuir a incidência destas condições (26-28). Sendo eficiente mesmo quando iniciada tardiamente, isto é, com osteoporose e doença cardiovascular estabelecidas. Entretanto, o ideal é iniciar o uso de estrogênios precocemente, tão logo haja evidências de seu déficit e mantê-lo por um período nunca inferior a dez anos (28).

Apesar da melhoria na qualidade de vida das

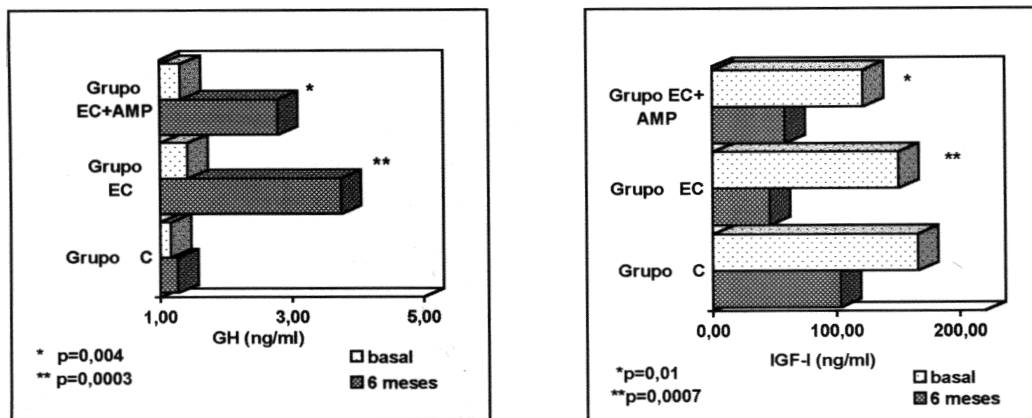


Figura 1. Níveis do GH e do IGF-I na pós-menopausa, pré e pós TRHM e no controle.

mulheres na pós-menopausa em uso de TRHM (27), esta não deve ser utilizada aleatoriamente, mas sim individualizada às necessidades e às condições clínicas de cada paciente (26,28). Apesar de existirem evidências de que o uso prolongado da TRHM no climatério, em geral, traz mais benefícios do que riscos, muitas mulheres não utilizam, ou até mesmo descontinuam a TRHM prematuramente, principalmente devido à presença de sangramento cíclico de privação hormonal, risco de câncer, falta de sintomas e efeitos colaterais como mastalgia e/ou ganho de peso (27,28). Com o intuito de evitar o sangramento de privação hormonal e o retorno da sintomatologia climatérica nos períodos livres de tratamento, utilizamos a TRHM contínua objetivando uma maior continuidade terapêutica. Entretanto, são encontrados poucos dados relativos aos efeitos do uso contínuo de EC, associado ou não ao AMP na pós-menopausa, sobretudo no que diz respeito aos níveis do GH, IGF-I, IGFBP-3, insulina e glicose.

Nas mulheres com útero, após terem sido observados os 12 meses de pós-menopausa, optou-se pela administração de EC associado ao AMP de forma contínua. O uso de um progestogênio, como o AMP, se deve ao fato deste possuir efeito antimitótico e levar à atrofia endometrial, evitando assim o risco de hiperplasia e carcinoma de endométrio, gerado pelo uso contínuo dos estrogênios sem oposição (11,26,28). Nas histerectomizadas foi administrado EC isolado contínuo. Apesar dos possíveis efeitos dos progestogênios na prevenção da osteoporose e na redução do câncer de mama (10,11,28), o AMP não foi utilizado nas mulheres histerectomizadas, pois este poderia bloquear ou mesmo superar alguns dos efeitos do EC, particularmente sobre o risco cardiovascular (9,29).

O princípio da TRHM é manter os níveis de  $E_2$

plasmáticos semelhantes aos da pré-menopausa (30). Ressaltamos que os níveis de FSH não devem ser utilizados para a monitorização da TRHM, pois estes têm sua regulação mediada por outros fatores além do estrogênio, como por exemplo a inibina (31). Apesar de haver uma ampla flutuação do  $E_2$  durante o ciclo menstrual normal, em se tratando da TRHM, o objetivo é manter níveis estáveis. A TRHM deve ser administrada em doses que situem o  $E_2$  plasmático ao redor de 40-100pg/ml (30-32). Nem sempre é possível determinar com precisão qual a dose ou o nível terapêutico ideal, pela diversidade da sua farmacodinâmica e da resposta sintomática individual (30,32). De um modo geral, as doses de estrogênios efetivas para as manifestações vasomotoras são menores do que as com efeito na prevenção da osteoporose. Em nosso trabalho, os grupos submetidos à TRHM apresentaram elevação dos níveis do  $E_2$  dentro da faixa terapêutica desejável.

Com o avançar da idade, observa-se não só uma deterioração do metabolismo dos carboidratos marcada pela hiperinsulinemia e intolerância à glicose (8,29,33), como também o déficit do GH refletido pela redução dos níveis de IGFs e IGFBPs, os quais podem estar associados ao hipoestrogenismo da pós-menopausa (1-4,6,18). Como estes hormônios e fatores de crescimento estão intimamente envolvidos na regulação do metabolismo dos carboidratos e nos processos de diferenciação e proliferação celular, as suas alterações podem ser determinantes do maior risco de DCV, osteoporose, diabetes e neoplasia na pós-menopausa (4,13,34,35).

O efeito da TRHM sobre o metabolismo glicídico vem sendo avaliado por diversos estudos. Os EC na dose de 0,625mg/d reduzem a glicose e a insulina de jejum e aumentam a sensibilidade à insulina (29,36). Em contrapartida, os progestogênios poderiam atenuar os efeitos dos EC por gerar a ITG, induzir a hiperinsu-

linemia e reduzir a sensibilidade à insulina (10,11,36). No estudo PEPI foi observada uma redução significativa da glicemia de jejum e da insulina de 2 horas nas mulheres em uso de EC isolado ou associado ao AMP ou à progesterona micronizada em relação ao controle. Também foi notada uma elevação na glicemia de 2 horas nos grupos sob tratamento ativo, sendo que as maiores diferenças em relação ao placebo foram observadas nas mulheres em uso de EC, em associação ao AMP cíclico ou contínuo (9). Outros estudos não descreveram diferenças significativas nos níveis de glicose e insulina de jejum com o uso de EC comparadas ao de EC + AMP (29,33). Entretanto, o uso de EC + AMP levou a um pequeno aumento na AAC de glicose em relação ao uso de EC isolado, sendo que a AAC de insulina reduziu em ambos os tipos de tratamento (29).

Em nossos grupos não houve diferença significativa na glicemia e na insulina de jejum ou na AAC de glicose entre os grupos. Apesar dos níveis da AAC de insulina e do IRI terem sido semelhantes na análise geral dos seis meses, observamos que na análise individual dos grupos tanto a AAC de insulina quanto o IRI foram significativamente menores no grupo sob uso de EC + AMP, a despeito do fato de 6 pacientes deste grupo terem manifestado ITG. Estes dados sugerem que os progestogênios possam causar uma deterioração na tolerância à glicose, que pode estar associada à supressão da resposta da insulina à sobrecarga oral de glicose. Embora este fato seja claramente diferente de um estado de resistência insulínica, a exata interação dos progestogênios entre a glicose e insulina não pode ser determinada sem o emprego de técnicas mais sofisticadas como o teste endovenoso de tolerância à glicose, a pesquisa de anticorpos anti-insulina e anti-receptores de insulina ou mesmo a avaliação do metabolismo de glicose a nível de pós-receptor (29).

A importância fisiológica do déficit do GH em adultos se baseia no fato do GH apresentar propriedades lipolíticas e anabólicas mediadas por ação direta nos receptores de membrana e indiretamente pela estimulação parácrina e hepática dos IGFBPs, IGF-I e IGF-II, que regulam os processos de diferenciação e proliferação celular e apresentam propriedades metabólicas semelhantes à insulina (4-6,37,38). A secreção do GH pode ser afetada por uma variedade de estados clínicos, tais como doenças crônicas, obesidade, esteróides sexuais, desnutrição e idade (39). Dentre as principais anormalidades observadas em adultos com déficit do GH, temos um aumento na gordura corporal, diminuição no volume do líquido extra-celular, aumento moderado do colesterol total e LDL, redução na massa óssea e muscular, menor resistência física e psicológica e aumento, manutenção ou mesmo

redução na sensibilidade insulínica (5,6,35,40).

As concentrações séricas do IGF-I são dependentes da idade, dos níveis do GH, das proteínas ligadoras, do estado nutricional, da concentração de insulina e dos hormônios sexuais (1,19,41). Entretanto, ainda não está bem esclarecido como estes fatores interagem na síntese e secreção do IGF-I e das IGFBPs pelo fígado (1). Os IGFs apresentam mecanismos de ação endócrinos, autócrinos e parácrinos, com atividade na proliferação e diferenciação celular, bem como efeitos metabólicos semelhantes à insulina (4,37,38,41).

Nos últimos anos, vem sendo enfatizada a participação do IGF-I e da insulina no controle da função ovariana. No ovário, as ações do IGF-I são consideradas amplificadoras e semelhantes às da insulina e LH. Provavelmente o IGF-I estimula a produção dos androgênios pelas células da teca de uma maneira coordenada com a síntese de estrogênios pelas células da granulosa, com ação mediada a nível de receptores específicos no estroma ovariano (37,38,41).

No soro e em outros fluidos corporais, os IGFs se encontram associados as IGFBPs (4,38). As IGFBPs são sintetizadas pelo fígado e encontradas em pelo menos seis formas distintas no organismo, tendo função de regular a disponibilidade e os efeitos biológicos das IGFs. A IGFBP-3 é o principal carreador sérico dos IGFs e, como estes, também é regulada pelo estado nutricional e GH (4,42), sem apresentar variação circadiana e mostrando correlação significativa com a secreção noturna do GH (6,43). A IGFBP-3 pode apresentar um efeito potencializador da ação biológica do IGF-I, por alterar a afinidade celular ao mesmo (34,44).

Pelo fato dos níveis séricos do IGF-I e da IGFBP-3 serem dependentes da secreção do GH (4,42) e apresentarem uma variação cinética lenta, foi postulado que estes poderiam refletir a variação circadiana da secreção do GH durante dias. Assim, poderiam ser utilizados para o rastreamento prévio, ou até mesmo como coadjuvantes de técnicas mais dispendiosas, como a aferição do perfil da secreção endógena do GH nas 24 horas e os testes de estímulo do GH, para a verificação da presença do déficit do GH (40,43). Apesar de Blum (1990) ter demonstrado correlação entre o IGFBP-3 e as variações na secreção do GH (43), mais recentemente foi demonstrado que o IGF-I parece ser mais sensível do que o IGFBP-3 na detecção do estado de secreção do GH (40,45,46).

Como o declínio na secreção do GH e a redução da síntese IGF-I e IGFBP-3 podem ser parcialmente explicados pela menor produção de estrogênios na pós-menopausa (1-4,6), seria esperado que a TRHM levasse ao aumento do GH, IGF-I e IGFBP-3, servindo assim



para reversão dos efeitos das suas alterações neste período de vida e possivelmente minimizando a necessidade do emprego da terapia de reposição com GH que vem sendo postulada (35,40). Entretanto, observa-se que a administração oral dos estrogênios determina o aumento nas concentrações basais do GH, na amplitude dos pulsos e nas concentrações do GH nas 24 horas; associado ao paralelo decréscimo dos níveis do IGF-I, sem terem sido descritas alterações significativas dos níveis de IGFBP-3 por esta via (12,13,17,19).

A redução nos níveis do IGF-I geram um aumento na secreção do GH mediado pela redução da retroalimentação negativa pelo IGF-I, em associação com a ação central dos estrogênios, resultando na alteração do eixo GH/IGF-I (8,11-16). O decréscimo na síntese do IGF-I observado com a administração oral de estrogênios é mediado pela sua ação no metabolismo hepático, a qual parece ser menor com o EC em relação às outras preparações de estrogênios (11,12,14-16). Como a administração de estrogênios pela via transdérmica não exerce influência no metabolismo hepático, foi proposto que a sua utilização determinaria um aumento do IGF-I. Apesar deste fato ter sido encontrado por Slowinska-Srzednicka e cols. (1992), Bellantoni e cols. (1991) não observaram o incremento do IGF-I determinado pela via transdérmica (18,19).

O efeito da TRHM sobre o IGF-I pode variar não apenas de acordo com a via, como também de acordo com a dose de estrogênio administrado. As doses farmacológicas dos estrogênios reduzem os níveis do IGF-I em indivíduos saudáveis (19). A administração de estrogênio oral em baixas doses em mulheres com síndrome de Turner aumenta os níveis do IGF-I, o que difere dos achados da administração oral de estrógenos em doses consideradas fisiológicas na pós-menopausa. A razão para este efeito contrário na resposta do IGF-I ao estrogênio exógeno pode ser devida à influência exercida pela exposição prévia ao estrogênio, ou talvez pelo fato deste efeito estimulatório do IGF-I ser exclusivo da síndrome de Turner (39,47).

Ainda é inconclusiva a ação dos progestágenos em relação ao decréscimo do IGF-I causado pelos estrogênios. Dados preliminares demonstram que alguns derivados progestogênicos, como o AMP, não apresentam interferência, enquanto outros, como o acetato de noretisterona, aumentariam o IGF-I (11,19).

Em nossos resultados, tanto os níveis do GH como os de IGF-I e IGFBP-3 foram semelhantes e dentro da faixa esperada na pós-menopausa nos três grupos no início do estudo. Em contrapartida, ao final do estudo, foi observado um aumento significativo e dentro da faixa da normalidade dos níveis do GH nos grupos sob

TRHM, os quais se correlacionaram positivamente aos níveis de  $E_2$  no grupo com EC + AMP e negativamente no grupo com EC isolado. Como os níveis do GH e do  $E_2$  apresentaram aumento semelhante e significativo nestes dois grupos, especulamos que o efeito inverso observado entre os grupos seja devido à influência da associação do AMP sobre o eixo GH/IGF-I.

Destacamos ainda que, apesar desta elevação dos níveis basais do GH nos grupos sob TRHM, não observamos correlação do GH com os níveis do IGF-I ou com os de IGFBP-3. Por sua vez, tanto os níveis de IGF-I como os de IGFBP-3 não puderam ser utilizados como parâmetro correlato à alteração na secreção circadiana do GH mediada pela TRHM.

Apesar das altas concentrações do GH poderem estar envolvidas no desenvolvimento da ITG (14), a sua reposição em níveis fisiológicos pode determinar a normalização da sensibilidade insulínica (35). Em nossa casuística, o aumento médio dos níveis do GH respeitaram os limites da normalidade e não apresentaram correlação com a AAC de glicose, AAC de insulina, insulina de jejum ou ao IRI. Destacamos ainda que o aumento do GH nas oito participantes com ITG foi semelhante ao das demais, o que possivelmente descartaria o envolvimento do GH na ITG. Enfatizamos a necessidade de um estudo de maior duração com a utilização de diferentes doses e vias de estrogênios para avaliar os fatores determinantes da elevação do GH e da sua influência metabólica a longo prazo.

Ao final do estudo, os níveis do IGF-I foram semelhantes na análise geral dos grupos. Entretanto, a análise individual dos grupos mostrou uma tendência do IGF-I ser menor no grupo EC do que no controle. Além disso, os níveis do IGF-I diminuíram em relação aos seus valores iniciais apenas nos grupos sob TRHM. Estes fatos ratificam os estudos que relatam o efeito do EC em reduzir o IGF-I (11,12,14-16,19,39) e o papel do AMP em atenuar este efeito (11,19).

Os níveis de IGF-I apresentaram correlação inversa à AAC de glicose em todos os grupos, sem apresentar correlação com a insulina basal, a AAC de insulina, o IRI ou o IMC. Mesmo a falta de correlação entre os níveis do IGF-I e a insulina, como previamente observado por outros autores (41), o fato do IGF-I ter apresentado correlação com a AAC de glicose sugere que exista uma interação entre o metabolismo da glicose e o IGF-I.

Em nenhuma das etapas do estudo foi evidenciada alteração nos níveis da IGFBP-3. Encontramos uma correlação negativa entre os níveis da IGFBP-3 e a AAC de glicose no grupo EC e uma tendência no grupo EC + AMP. Apesar de Grégoire Nyoba (1997) não ter demonstrado correlação entre a glicose e o IGFBP-3,

observou que a administração da insulina durante o teste endovenoso de tolerância à glicose determina um incremento dos níveis de IGFBP-3 diretamente proporcional à redução dos níveis do IGF-I. Como o controle dos níveis do IGF-I está intimamente correlacionado aos níveis de glicose, é possível que este também possa exercer influência nos níveis da IGFBP-3 (41,48).

Neste estudo, destacamos que as doses de EC pela via oral determinaram um aumento dos níveis de estradiol sérico. A associação do AMP aos EC determinou o aparecimento de ITG. O emprego do EC isolados ou associados ao AMP determinou uma elevação do GH. Os níveis basais do IGF-I e da IGFBP-3 não parecem ser bons parâmetros para avaliar a secreção circadiana do GH mediada pela TRHM. O incremento do GH mediado pela TRHM, possivelmente, não foi o fator determinante direto do desenvolvimento de ITG na pós-menopausa. O uso contínuo dos EC pela via oral reduziu os níveis do IGF-I, efeito este que tendeu a ser atenuado pela administração concomitante do AMP. O esquema contínuo de TRHM não alterou os níveis de IGFBP-3. A interação entre o metabolismo da glicose com o IGF-I e IGFBP-3 é sugerida pela correlação inversa entre estes fatores e a AAC de glicose. A TRHM se mostrou efetiva no incremento dos níveis do GH, sendo observada uma paralela redução do IGF-I. Como a regulação da disponibilidade e afinidade dos IGFs nos tecidos são dependentes dos complexos efeitos apresentados pelas IGFBPs (4,34,42,44,49), logo a determinação dos níveis de IGFs circulantes não são necessariamente um reflexo direto das mudanças da atividade ou produção a nível celular (49). Acreditamos que o emprego de técnicas *in vitro*, como a imuno-histoquímica e a hibridização em cultura de células, possibilitaria uma melhor compreensão do impacto metabólico e tecidual das alterações na regulação do GH, IGF-I e IGFBPs determinadas pelo emprego da TRHM a longo prazo. O real papel das alterações na regulação do GH, IGF-I e IGFBP-3 determinadas pelo emprego prolongado da TRHM e seu impacto metabólico e tecidual ainda suscitam de elucidação.

#### REFERÊNCIAS

1. Bennett AE, Wahner HW, Riggs BL, et al. Insuline like growth factors I and II: aging and bone density in women. *J Clin Endocrinol Metab* 1984;59:701-4.
2. Franchimont P, Urbain-Choffray D, Lambelin P, et al. Effect of repetitive administration of growth hormone-releasing hormone on growth hormone secretion, insuline-like growth factor I and bone metabolism in postmenopausal women. *Acta Endocrinol* 1989;120:121-8.
3. Kelijman M. Age related alterations of the growth hormone/insuline-like-growth > factor I axis. *J Am Geriatr Soc* 1991;39:295-307.
4. Rutanen E-M, Stenman S, Blum W, et al. Relationship between carbohydrate metabolism and serum insulin-like growth factor system in postmenopausal women: comparison of endometrial cancer patients with healthy controls. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;77:199-204.
5. Eriksen EF, Kassem M, Brixen K. Growth hormone and insulin-like growth factors as anabolic therapies for osteoporosis. *Horm Res* 1993;40:95-8.
6. Wüster C, Blum WF, Schlemilch S, et al. Decreased serum levels of insuline-like growth factors and IGF binding protein 3 in osteoporosis. *J Intern Med* 1993;234:249-55.
7. De Leo V, Lanzetta D, D'Antona D. Growth hormone secretion in premenopausal women before and after ovariectomy: effect of hormone replacement therapy. *Fertil Steril* 1993;60:268-71.
8. Cagnacci A, Soldani R, Carriero PL, et al. Effects of low doses of transdermal 17b-estradiol on carbohydrate metabolism in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;74:1396-400.
9. The Writing Group for The PEPI Trial. Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women: the postmenopausal estrogen/progestin interventions trial (PEPI). *JAMA* 1995;273:199-208.
10. Belchetz PE. Hormonal treatment of postmenopausal women. *N Engl J Med* 1994;330:1062-71.
11. Campagnoli C, Lesca L, Cantamessa C, et al. Long-term replacement treatment in menopause: new choices, old apprehensions, recent findings. *Maturitas* 1993;18:21-46.
12. Dawson-Hughes B, Stern D, Goldman J, et al. Regulation of growth hormone and somatomedin-C secretion in postmenopausal women: effect of physiological estrogen replacement. *J Clin Endocrinol Metab* 1986;63:424-32.
13. Fröhlander N, von Schoultz B. Growth hormone and somatomedin-C during post-menopausal replacement therapy with oestrogen alone and in combination with antioestrogen. *Maturitas* 1988;9:297-302.
14. Weissberger AJ, Ho KKY, Lazarus L. Contrasting effects of oral and transdermal routes of estrogen replacement therapy on 24-hour growth hormone (GH) secretion, insuline-like growth factor I, and GH-binding protein in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;72:374-81.
15. Campagnoli C, Biglia N, Belforte P, et al. Postmenopausal breast cancer risk: oral estrogen treatment and abdominal obesity induce opposite changes in possibly important biological variables. *Europ J Gynec Oncol* 1992;13:139-54.
16. Kelly JJ, Rajkovic IA, O'Sullivan AJ, et al. Effects of different oral oestrogen formulations on insuline-like growth factor-I, growth hormone and growth hormone binding protein in post-menopausal women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1993;39:561-7.
17. Bellantoni MF, Vittone J, Campfield AT, et al. Effects of oral versus transdermal estrogen on growth hormone/insuline-like growth factor-I axis in younger and older postmenopausal women: a clinical research center study. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:2848-53.
18. Bellantoni MF, Harman SM, Cho DE, et al. Effects of progestin-opposed transdermal estrogen administration on growth hormone and insuline-like growth factor-I in

- postmenopausal women of different ages. **J Clin Endocrinol Metab** 1991;72:172-8.
19. Slowinska-Srzednicka J, Zgliczynski S, Jeske W, et al. Transdermal 17 $\beta$ - estradiol combined with oral progestogen increases plasma levels of insulin-like growth factor-I in postmenopausal women. **J Endocrinol Invest** 1992;15:533-8.
  20. Hauser GA, Huber V, Keller Z, et al. Evaluation der klimakterischen Beschwerden. **Z Gynakol** 1994;116:16-23.
  21. Nelson RL. Oral glucose tolerance test: indications and limitations. **Mayo Clin Proc** 1988;63:263-9.
  22. The Expert Committee on The Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the expert committee on the diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. **Diabetes Care** 1999;22(suppl 1):s5-s19.
  23. Tai MM. A mathematical model for the determination of total area under glucose tolerance and other metabolic curves. **Diabetes Care** 1994;17:152-4.
  24. Sluiter WJ, Erkelens DW, Reitsma WD, et al. Glucose tolerance and insulin release, mathematical approach I. Assay of the beta-cell response after oral glucose loading. **Diabetes** 1976;25:241-4.
  25. Greendale GA, Judd HL. The menopause: health implications and clinical management. **J Am Geriatr Soc** 1993;41:426-36.
  26. Federação Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetrícia. **Climatério: manual de orientação** [S.l.]: Publicação Científica, 1995.
  27. Mattsson LÅ, Milson I, Stadberg E. What do women want? **Br J Obstet Gynaecol** 1996;103(suppl13):104-7.
  28. Sociedade Brasileira de Climatério. **Consenso sobre os fundamentos e o manejo da terapia de reposição hormonal**. São Paulo: Publicação Científica, 1997.
  29. Lobo RA, Pickar JH, Wild RA, et al. Metabolic impact of adding medroxyprogesterone acetate to conjugated estrogen therapy in postmenopausal women. **Obstet Gynecol** 1994;84:987-95.
  30. Wehba S, Fernandes CE, Aldrighi JM. Estrogênios e seus receptores: farmacologia, indicações e contra-indicações. In: Pinotti JA, Halbe HW, Hegg R. **Menopausa**. São Paulo: Roca, 1995:287-94.
  31. Speroff L, Glass RH, Kase NG. Menopause and postmenopausal hormone therapy. In: **Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility**. 5th ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1994:583-649.
  32. De Lignières B. Estrogen replacement therapy must be customized. **Eur Menopause J** 1996;3:21-5.
  33. Barrett-Connor E, Laakso M. Ischemic heart disease risk in post-menopausal women-effects of estrogen use on glucose and insulin levels. **Atherosclerosis** 1990;10:531-4.
  34. Ernst M, Rodan GA. Increased activity of insulin-like growth factor (IGF) in osteoblastic cells in the presence of growth hormone (GH): positive correlation with the presence of the GH-induced IGF-binding protein BP-3. **Endocrinology** 1990;127:807-14.
  35. Hwu CM, Kwok CF, Lai TY, et al. Growth hormone replacement reduces total body fat and normalizes insulin sensitivity in GH-deficient adults: a report of one-year clinical experience. **J Clin Endocrinol Metab** 1997;82:3285-92.
  36. Lindheim SR, Presser SC, Ditkoff EC. A possible bimodal effect of estrogen on insulin sensitivity in postmenopausal women and the attenuating effect of added progestin. **Fertil Steril** 1993;60:664-7.
  37. Ritvos O, Ranta T, Jalkanen J, et al. Insulin-like growth factor (IGF) binding protein from human decidua inhibits the binding and biological action of IGF-I in cultured chorionic carcinoma cells. **Endocrinology** 1988;122: 2150-7.
  38. Sara VR, Hall K. Insulin-like growth factors and their binding proteins. **Physiol Rev** 1990;70:591-614.
  39. Ho KY, Weissberger AJ. Secretory patterns of growth hormone according to sex and age. **Horm Res** 1990;33 (suppl 4):7-11.
  40. De Boer H, Blok GJ, Popp-Snijders C, et al. Monitoring of growth hormone replacement therapy in adults, based on measurement of serum markers. **J Clin Endocrinol Metab** 1996;81:1371-7.
  41. Grégoire Nyomba BL, Berard L, Murphy LJ. Free insulin-like growth factor I (IGF-I) in healthy subjects: relationship with IGF-binding proteins and insulin sensitivity. **J Clin Endocrinol Metab** 1997;82:2177-81.
  42. Arany E, Afford S, Strain AJ, et al. Differential cellular synthesis of insulin-like growth factor protein-1 (IGFBP-1) and IGFBP-3 within human liver. **J Clin Endocrinol Metab** 1994;79:1871-6.
  43. Blum WF, Albertsson-Wikland K, Rosberg S, et al. Insulin-like growth factor binding protein 3 (IGFBP-3) reflects spontaneous growth hormone (GH) secretion. **Horm Res** 1990;33(suppl 3):3.
  44. Conover CA. Glycosylation of insulin-like growth factor binding protein-3 (IGFBP-3) is not required for potentiation of IGF-I action: evidence for processing of cell-bound IGFBP-3. **Endocrinology** 1991;129:3259-68.
  45. Juul A, Main K, Blum WF, et al. The ratio between serum levels of insulin-like growth factor (IGF)-I and IGF binding proteins (IGFBP-1, 2 and 3) decreases with age in healthy adults and is increased in acromegalic patients. **Clin Endocrinol** 1994;41:85-93.
  46. Oscarsson J, Johannsson G, Johannsson JO, et al. Diurnal variation in serum insulin-like growth factor (IGF)-I and IGF binding protein-3 concentrations during daily subcutaneous injections of recombinant human growth hormone in GH-deficient adults. **Clin Endocrinol (Oxf)** 1997;46:63-8.
  47. Cuttler L, van Vliet G, Conte FA, et al. Somatomedin-C levels in children and adolescents with gonadal dysgenesis: differences from age-matched normal females and effect of chronic estrogen replacement therapy. **J Clin Endocrinol Metab** 1985;60:1087-92.
  48. Paolisso G, Ammendola S, Buono AD, et al. Serum levels of insulin-like factor-I (IGF-I) and IGF-binding protein-3 in healthy centenarians: relationship with plasma leptin and lipid concentrations, insulin action, and cognitive function. **J Clin Endocrinol Metab** 1997;82:2204-9.
  49. Rosenfeld RG, Albertsson-Wikland K. Workshop report: quantification and clinical relevance of serum insulin-like growth factors and insulin-like growth factor binding proteins. **Endocrinol Metab** 1995;2(suppl B):113-5.

**Endereço para correspondência:**

Denise Ginzburg