

Fisiologia do Eixo GH-Sistema IGF

RESUMO

O crescimento, principal característica da infância e da adolescência, apresenta padrão semelhante na maioria dos indivíduos. A herança genética e os componentes do eixo GH-IGF são os fatores que diretamente influenciam esse processo. O GH, produzido na hipófise, exerce sua ação sobre o crescimento mediante regulação do sistema IGF. Os IGFs (IGF-1 e IGF-2) são fatores de crescimento produzidos na maioria dos órgãos e tecidos do organismo, possuindo ações autócrinas, parácrinas e endócrinas sobre o metabolismo intermediário, proliferação, crescimento e diferenciação celular. Associam-se com elevado grau de especificidade e de afinidade à família de seis proteínas carreadoras, denominadas IGFBPs (IGFBP-1 a -6), as quais modulam suas bioatividades. A maioria das ações conhecidas dos IGFs é exercida mediante sua ligação com o receptor tipo 1 (IGF-1R). Neste artigo será revisada a composição e a regulação do eixo GH-sistema IGF, assim como a participação de cada um dos seus diferentes componentes no processo de regulação do crescimento humano. (**Arq Bras Endocrinol Metab 2008; 52/5:717-725**)

Descritores: GH; IGF-1; IGF-2; IGFBP; IGF-1R; Crescimento

ABSTRACT

Physiology of the GH-IGF Axis.

Growth, the main characteristic of childhood and adolescence, has a similar pattern in the majority of the individuals. Genetic background and GH-IGF axis are the factors that directly influence this process. Pituitary GH acts on growth mainly through the regulation of IGF system. The IGFs (IGF-1 and IGF-2) are growth factors produced in the majority of the organs and body tissues. They have autocrine, paracrine and endocrine actions on metabolism and cell proliferation, growth and differentiation. The IGFs bind with high specificity and affinity to a family of 6 binding proteins, called IGFBPs (1 to 6) that modulate their bioactivity. Most of the known IGF actions are mediated via IGF type 1 receptor (IGF1R). In this article we are going to review the composition and regulation of the GH-IGF axis and the role of each component in the regulation of the growth process. (**Arq Bras Endocrinol Metab 2008; 52/5:717-725**)

Keywords: GH; IGF-1; IGF-2; IGFBP; IGF1R; Growth

INTRODUÇÃO

O CRESCIMENTO, PRINCIPAL característica que diferencia a criança e o adolescente do indivíduo adulto, sempre desafiou os grandes estudiosos da fisiologia humana. Apesar de o progresso ocorrido nas últimas décadas, o estudo do crescimento humano oferece amplo campo de pesquisa com muitos pontos ainda a serem esclarecidos.

revisão

CARLOS EDUARDO MARTINELLI JR.
RODRIGO JOSÉ CUSTÓDIO
MANUEL HERMÍNIO AGUIAR-OLIVEIRA

Departamento de Puericultura e Pediatria da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, SP, Brasil (CEMJ, RJC); Disciplina de Endocrinologia e Metabologia do Departamento de Clínica Médica da Universidade Federal de Sergipe (UFS), Aracaju, SE, Brasil (MHAO).

Recebido em 18/6/2008
Aceito em 20/6/2008

O crescimento humano pode ser didaticamente dividido em diversas fases, mas mantém padrão semelhante na maioria dos indivíduos. A velocidade de crescimento, elevada no primeiro ano de vida pós-natal, desacelera gradualmente e atinge valores estáveis por volta dos 4 anos de idade. Um novo período de elevada velocidade de ganho estatural ocorre durante a puberdade, seguido de nova desaceleração, à medida que a maturação óssea se completa e o indivíduo atinge sua estatura final (1,2).

REGULAÇÃO HORMONAL DO CRESCIMENTO

Os hormônios, particularmente os componentes do eixo GH-sistema IGF (hormônio de crescimento – fatores de crescimento insulina-símile ou *insulin-like growth factors*), juntamente com a herança genética constituem o grupo de fatores que diretamente influencia o crescimento.

O eixo GH-sistema IGF constitui a via final mediante a qual a maioria dos fatores que atuam no processo de crescimento exerce sua ação. O GH é produzido pelos somatotrofos da hipófise anterior e em sua forma predominante corresponde a aproximadamente 75% do GH circulante, é constituído por uma cadeia única de 198 aminoácidos com duas pontes dissulfídicas internas, o que lhe confere peso molecular de 22 kDa, porquanto 5% a 10% correspondem a uma molécula menor de 20 kDa, resultado de *splicing* alternativo, e o restante é representado por formas deamidadas N-acetiladas ou oligômeros de GH (3).

A secreção do GH ocorre em pulsos, principalmente no início das fases III e IV do sono, com meia-vida de aproximadamente 20 minutos. Normalmente, ocorrem 6 a 10 pulsos secretórios nas 24 horas, principalmente à noite, com concentrações entre os pulsos tão baixas quanto 0,04 µg/L. A amplitude dos pulsos e a massa de GH secretada variam com a idade, aumentando durante a puberdade, período em que ocorre a maior secreção deste hormônio, e decaindo na vida adulta para concentrações semelhantes às observadas em indivíduos pré-púberes, com posterior diminuição progressiva (2,3).

A secreção hipofisária de GH tem controle hipotalâmico, exercido pelo GHRH (hormônio liberador do GH), somatostatina e em menor intensidade pela ghrelina. O GHRH e a ghrelina estimulam a secreção

de GH atuando mediante receptores específicos distintos acoplados à proteína G, enquanto a somatostatina exerce ação inibitória. Diversos fatores podem interferir na secreção de GH, mediante regulação do GHRH e da somatostatina. A tiroxina, o glucagon, os esteróides sexuais, a dopamina, a hipoglicemia e alguns hexapeptídeos sintéticos (*GH releasing peptides* [GHRPs]) estimulam, dessa forma, a secreção de GH, atuando no hipotálamo e/ou na hipófise (2-4). A correlação positiva entre a secreção fisiológica do cortisol e a do GH durante 24 horas foi descrita em crianças normais (5) e, enquanto a reposição de glicocorticóide parece ser necessária para que ocorra secreção normal de GH em pacientes com déficit específico do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) (6), a secreção espontânea de GH é baixa em crianças com hipercortisolismo endógeno ou exógeno (2,3).

Por outro lado, o sistema de retroalimentação negativo exercido pelo GH e pelos IGFs, regulando as concentrações de GHRH e de somatostatina ou atuando diretamente sobre as células hipofisárias, é determinante na regulação da síntese e na secreção do GH (2,3).

RECEPTOR DO GH E GHP

O GH exerce suas ações mediante receptor específico (GHR), membro da família dos receptores de citocinas. O GHR apresenta domínio extracelular, porção transmembrânica e domínio citoplasmático. Até recentemente acreditava-se que era necessária a dimerização do GHR, ou seja, o acoplamento de dois receptores, para que ocorresse a transmissão do sinal após a ligação com a molécula de GH. Entretanto, estudos recentes mostraram que o GHR já se apresenta no organismo na forma de dímero, sofrendo alterações conformacionais após a sua ligação com o GH, a fim de permitir a transforilação dos hemi-receptores e, conseqüentemente, das proteínas responsáveis pela sinalização intracelular (7). A transmissão do sinal ocorre mediante a ativação e a fosforilação da enzima JAK2 (*Janus kinase 2*) e de resíduos do domínio intracelular do GHR, o que resulta em engajamento de diversas proteínas de sinalização intracelular, incluindo os STAT (*signal transducers and activators of transcription*) –1, –3 e –5, e componentes da via das MAP (*mitogen-activated protein*) quinases. A fosforilação do STAT-5 é importante nas ações somatotróficas do GH, pois participa da regulação da secreção do IGF-1 e da IGFBP-3 (8).

No homem, a clivagem da porção extracelular do GHR origina uma proteína de aproximadamente 55 kDa, com alta afinidade e especificidade para o GH, mas com baixa capacidade de ligação, denominada GHBP, cujo papel sobre a bioatividade do GH é descrito tanto como estimulador quanto inibidor, dependendo do modelo de estudo (2,3). As concentrações de GHBP têm sido utilizadas na avaliação da expressão do gene do GHR e da presença de possíveis mutações, particularmente nos éxons 2 a 7 deste gene, responsáveis pela codificação da porção extracelular do GHR (9).

SISTEMA IGF

Os IGFs (IGF-1 e IGF-2) são fatores de crescimento peptídicos que apresentam elevado grau de homologia estrutural com a pró-insulina e têm atividade sobre o metabolismo intermediário, a proliferação, o crescimento e a diferenciação celular. O IGF-1 e o IGF-2 são moléculas de cadeia única com pesos moleculares de 7.649 e 7.471 daltons, respectivamente, e compartilham resíduos idênticos em 45 posições e 62% de homologia entre si (10). Os genes codificadores dos IGFs localizam-se no braço longo do cromossomo 12 (*IGF1*) e no braço curto do cromossomo 11 (*IGF2*), em regiões próximas a proto-oncogenes (2).

Os IGFs são produzidos na maioria dos órgãos e dos tecidos do organismo, visto que sua secreção ocorre à medida que são produzidos, não existindo um órgão de armazenamento. Sabe-se, atualmente, que para que o crescimento seja adequado tanto o IGF circulante, de origem principalmente hepática, quanto os IGF produzidos nos tecidos são fundamentais. Este conceito reforça a importância das ações endócrinas, parácrinas e autócrinas dos IGFs (11,12).

RECEPTORES DE IGFs

Os IGFs exercem suas ações mediante interação com dois diferentes receptores denominados receptores de IGF tipo 1 (IGF-1R) e tipo 2 (IGF-2R) (2,10). O IGF-1R, cujo gene localiza-se no braço longo do cromossomo 15 (15q25-q26), apresenta estrutura similar à do receptor da insulina, sendo composto por duas subunidades α e duas subunidades β de 135 kDa e 90 kDa, respectivamente. Cada subunidade α é ligada a uma subunidade β por uma ponte dissulfídica, formando um α - β hemi-receptor que, por sua vez, se liga a outro hemi-

receptor por ponte dissulfídica entre as subunidades α para formar o receptor completo (2,10,13). A subunidade α , extracelular, contém os sítios de ligação que são ricos em cisteína e unem-se aos ligantes na proporção de 1 molécula para 1 receptor. A subunidade β com uma parte extracelular um seguimento transmembrânico e uma parte intracelular, possui um sítio acoplador de ATP e uma região com atividade tirosina-quinase intrínseca, que, uma vez ativada, promove a fosforilação de resíduos de tirosina do próprio receptor e de proteínas-substrato associadas. Múltiplas vias de sinalização, entre elas a via da fosfoinositol-3-quinase (PI3K) e das MAP quinases, são assim ativadas. Esse receptor apresenta alta afinidade, tanto pelo IGF-1 quanto pelo IGF-2, entretanto, acredita-se que os sítios de ligação no receptor sejam distintos (13). A maioria das ações conhecidas dos IGFs é mediada via IGF-1R, não sendo ainda claro o papel fisiológico do IGF-2R. O IGF-2R, com peso molecular de 220 a 250 kDa, cujo gene localiza-se no braço longo do cromossomo 6 (6q26), é estrutural e imunologicamente distinto do IGF-1R e parece ser idêntico ao receptor monomérico cátion-independente da manose-6-fosfato. A afinidade pelo IGF-2 é alta e aproximadamente 500 vezes maior que pelo IGF-1. Há indícios de que o IGF-2R possa participar da remoção do IGF-2 do ambiente extracelular (2,10). Recentemente, demonstrou-se que determinados polimorfismos do gene do IGF-2R estão associados a menor crescimento nos primeiros anos de vida (14).

Os IGFs podem ainda interagir, com menor afinidade, com os receptores de insulina (IR). A semelhança estrutural entre o IGF-1R e o IR permite que receptores híbridos compostos por um hemi-IGF-1R e um hemi-IR sejam formados em células que expressam os dois receptores. Estes receptores híbridos apresentam afinidade pelos IGFs comparável ao IGF-1R e afinidade cerca de 15 a 50 vezes menor pela insulina (2,15).

A presença dos receptores de IGF em diversos tipos celulares, associada à expressão dos genes dos IGFs em vários tecidos, permite aos IGFs ações autócrinas, parácrinas e endócrinas.

REGULAÇÃO DA SÍNTESE DOS IGFs

Diversos fatores estão envolvidos na regulação da síntese dos IGFs. O GH é um dos principais promotores da produção de IGF-1 na vida pós-natal. Entretanto, o estado nutricional e o aporte protéico-calórico também

desempenham papel relevante, principalmente nos primeiros anos de vida (2).

Durante o crescimento intra-uterino, os IGFs apresentam menor dependência em relação ao GH, o qual, após o nascimento, assume gradualmente a posição de principal regulador. As crianças com deficiência congênita de GH apresentam discreta ou nenhuma redução do comprimento ao nascer, enquanto crianças com inativação do gene do IGF-1 ou com molécula de IGF-1 bioinativa apresentam importante comprometimento do crescimento longitudinal, associado a distúrbios graves, surdez e atraso do desenvolvimento neuropsicomotor (16,17).

A concentração de IGF-1, baixa ao nascimento, eleva-se lenta e gradualmente durante a infância, apresenta pico significativo durante a puberdade e volta a cair na idade adulta, estabilizando-se em patamares superiores aos observados na infância (18).

No homem, o IGF-1 sérico encontra-se diminuído em situações de restrição calórica e/ou protéica, tornando-se normal com a realimentação. Por outro lado, a hiperalimentação não é capaz de elevar as concentrações de IGF-1. A diminuição dos sítios hepáticos de ligação do GH e a redução da expressão gênica do IGF-1 parecem estar envolvidas neste processo. Os hormônios tireóideos também participam desta regulação ao aumentar a ligação hepática do GH e conseqüentemente a síntese de IGF-1 (2).

Distintamente do observado em relação ao IGF-1, a ação estimuladora do GH sobre a secreção do IGF-2 é discreta (2,10). As concentrações aumentam significativamente no primeiro ano de vida, apresentando discreto aumento durante as etapas seguintes do desenvolvimento, atingindo valores mais elevados na vida adulta (19).

Não há consenso na literatura a respeito da ação dos glicocorticóides sobre a síntese dos IGFs *in vivo*, entretanto, acredita-se que os glicocorticóides modulam as ações dos IGFs diminuindo a transmissão intracelular do sinal do IGF-1R (20,21).

COMPLEXO TERNÁRIO E ALS

A maioria dos IGFs é encontrada em circulação como integrante de um complexo ternário de 150 kDa, formado por uma proteína transportadora (IGFBP-3) e uma subunidade protéica ácido-lábil (ALS). Neste complexo, cujos integrantes têm sua secreção estimulada pelo GH, encontram-se 85% a 90% dos IGFs circulantes (2,22).

Por causa do seu peso molecular, o complexo IGF-IGFBP-3-ALS não transpõe a barreira endotelial e funciona como reservatório circulante, aumentando a vida média dos IGFs de 10 minutos, em sua forma livre, para 15 horas (10). No fígado, o RNAm da IGFBP-3 está seletivamente localizado no endotélio da veia porta, dos sinusóides e da veia hepática, mas não no hepatócito, enquanto o RNAm do IGF-1 e da ALS localizam-se no hepatócito. Esta organização sugere secreção seqüencial em que a IGFBP-3, secretada no sangue que entra no fígado, irá se juntar ao IGF-1 e à ALS secretados pelos hepatócitos, de tal modo que a formação do complexo ternário não ocorrerá até que todos os seus componentes estejam fora da célula, em circulação (2).

IGFBPs

Os IGFs associam-se à família de proteínas transportadoras denominadas *insulin-like growth factor binding proteins* ou IGFBPs. Seis IGFBPs foram clonadas e seqüenciadas: IGFBP-1, IGFBP-2, IGFBP-3, IGFBP-4, IGFBP-5 e IGFBP-6 (10,23). As IGFBPs humanas apresentam peso molecular entre 22,8 kDa (IGFBP-6) e 44 kDa (forma glicosilada da IGFBP-3) e exibem grande homologia estrutural entre si. Todas apresentam elevado grau de especificidade e de afinidade para IGFs, afinidade esta semelhante para o IGF-1 e IGF-2, com exceção da IGFBP-2 e IGFBP-6, que apresentam afinidade, respectivamente, 3 e 20 a 70 vezes maior para IGF-2. Além de aumentarem a vida média dos IGFs, as IGFBPs modulam suas ações autócrinas, parácrinas e endócrinas, podendo tanto potencializá-las quanto inibi-las (2,10).

Assim como os IGFs, as IGFBPs são produzidas em diversos órgãos e tecidos do organismo. Cada IGFBP possui regulação independente e algumas características próprias, podendo apresentar ações independentes dos IGFs na apoptose e no crescimento celular (3,10).

A IGFBP-3 tem peso molecular de 29 kDa em sua forma não-glicosilada e de 39 a 42 kDa nas formas glicosiladas. É a IGFBP mais abundante na circulação, ligando aproximadamente 85% a 90% dos IGFs circulantes. Apresenta níveis circulantes constantes e aparentemente não apresenta variação circadiana. O principal sítio produtor da IGFBP-3 circulante é o fígado, embora também seja secretada em outros órgãos e tecidos do organismo (2,10,22). As concentrações de IGFBP-3 são baixas ao nascer e aumentam gradualmente durante a infância, atingindo níveis máximos na puberdade e guar-

dam estreita correlação com as concentrações de GH e de IGF-1 (24). A IGFBP-3 apresenta ações independentes dos IGFs na regulação do crescimento celular, ações estas inibitórias ou estimuladoras em função do tecido estudado, podendo, ainda, atuar na indução da apoptose celular (2,3,25).

A IGFBP-1 é sintetizada em diversos tecidos, apresentando-se no Western blotting como uma banda de 30 kDa. Quando associada à molécula de IGF forma um complexo binário de aproximadamente 40 kDa, que atravessa a barreira endotelial intacta, em processo dependente de insulina, permitindo rápida mobilização dos IGF/IGFBPs para os tecidos (23,26). A vida média do IGF-1, quando associada às IGFBPs nestes complexos binários de 40 kDa, aumenta de 10 minutos para cerca de 25 a 30 minutos (2,10). As concentrações de IGFBP-1 são mais elevadas ao nascimento e diminuem com a idade durante a infância e a adolescência (24). As concentrações de IGFBP-1 apresentam marcada variação ao longo do dia, mostrando correlação inversa com a insulinemia; podem ser supressas em poucos minutos após as refeições e elevam-se com o jejum noturno, atingindo valores cerca de dez vezes mais elevados ao final da noite (27,28). Embora a insulina seja o principal regulador da secreção da IGFBP-1, o glucagon e o cortisol estimulam sua secreção em situações de insulinemia controlada ou hipoinsulinismo (29,30). Em condições fisiológicas, a variação de suas concentrações ao longo das 24 horas sobrepõe-se às variações observadas nas concentrações do cortisol (31). Acredita-se que a IGFBP-1 possa participar da modulação da homeostase da glicose mediante rápidas modificações da biodisponibilidade do IGF-1, sendo observada correlação direta entre os níveis de glicemia pós-prandial e as concentrações de IGFBP-1 determinadas previamente à ingestão alimentar (2).

A IGFBP-2 é a segunda mais abundante IGFBP do plasma, com peso molecular de 31,3 kDa (2,10). Os níveis circulantes de IGFBP-2 são estáveis durante o dia, não apresentando flutuações circadianas. Sua regulação não é bem conhecida, porquanto as concentrações elevadas de IGFBP-2 são descritas em pacientes com hipopituitarismo (32) e nanismo de Laron (33). Enquanto a insulina e o cortisol parecem exercer efeito inibidor sobre a secreção da IGFBP-2, a infusão de IGF-1 provoca elevação dos seus níveis em adultos normais (34). Correlação negativa foi observada entre a secreção noturna de cortisol e as concentrações matinais de IGFBP-2 em crianças pré-púberes normais (31). Os níveis séricos elevados de IGFBP-2 são observados em pacientes com tumores com expressão au-

mentada de IGF-2, sugerindo a participação dos IGFs na regulação da secreção da IGFBP-2 (2). A IGFBP-2 também é capaz de transpor a barreira endotelial intacta e transportar IGFs para os tecidos vizinhos, mas, diferentemente do que ocorre com a IGFBP-1, esta mobilização não é estimulada pela insulina (26).

A IGFBP-4 tem peso molecular de 24 kDa e é expressa em vários tipos celulares. Assim como a IGFBP-3 fora do complexo ternário e a IGFBP-2, a IGFBP-4 atravessa o endotélio vascular intacto em processo não influenciado pela insulina (2). A regulação da IGFBP-4 pelos IGFs parece ser célula-específica, sendo descrito que a vitamina D e o paratormônio (PTH) são capazes de aumentar a secreção de IGFBP-4 *in vivo* (35).

A IGFBP-5 (31 kDa) é a IGFBP com maior afinidade pelo IGF-1 e pelo IGF-2, sendo a IGFBP mais abundante no tecido ósseo. O GH é o principal regulador da IGFBP-5, ação esta que independe do IGF-1. Assim como a IGFBP-3, a IGFBP-5 pode associar-se aos IGFs e à ALS formando o complexo ternário. Vários tecidos apresentam expressão mais elevada de RNAm de IGFBP-5 que o fígado, sendo o rim o órgão onde esta expressão é maior. Acredita-se que, diferentemente do que ocorre com a IGFBP-4, a união da IGFBP-5 aos IGFs confere proteção contra a ação de proteases específicas, com conseqüente aumento da sua concentração no meio (2,10,36).

A IGFBP-6 é também expressa em diversos órgãos e tecidos. Possui peso molecular de 22 kDa (28 a 31 kDa na forma glicosilada) e difere das demais IGFBPs pela sua elevada afinidade pela IGF-2, fato que determina que module principalmente as ações do IGF-2. A IGFBP-6 e a IGFBP-2 constituem as duas IGFBPs mais abundantes no liquor cefalorraquidiano (2).

A PUBERDADE E O EIXO GH-SISTEMA IGF

Durante a puberdade, a elevação das concentrações dos esteróides sexuais acompanha-se de aumento da velocidade de crescimento, que ocorre mais precocemente nas meninas e mais tardiamente nos meninos, como conseqüência da estimulação do eixo GH-sistema IGF. No início da puberdade, a elevação endógena dos hormônios sexuais acompanha-se de aumento na freqüência e na amplitude dos pulsos de GH, com aumento de até duas a dez vezes da quantidade de GH secretada a cada pulso. Conseqüentemente, a concentração sérica média de GH nas 24 horas aumenta durante a puberdade, com

o pico coincidindo com o pico da velocidade de crescimento. Acredita-se que esse aumento da secreção de GH seja secundário à maior sensibilidade hipofisária à estimulação pelo GHRH e à modulação da expressão do gene do GHRH. Entretanto, os mecanismos determinantes desse aumento não estão totalmente esclarecidos. Após a puberdade, apesar de a persistência de concentrações elevadas de esteróides sexuais, a secreção de GH gradualmente retorna a patamares mais baixos, sugerindo a participação de outros mecanismos reguladores da secreção de GH (2,37-39).

Concomitantemente às alterações da secreção de GH, ocorrem alterações nas concentrações dos integrantes do sistema IGF, algumas delas como consequência direta da elevação das concentrações de GH. As concentrações de IGF-1 elevam-se de maneira significativa durante a puberdade, sem alterações importantes nas concentrações do IGF-2 (2,18,19). Esse aumento ocorre de modo mais nítido em pacientes com o eixo somatotrófico íntegro, sugerindo ser consequência direta do aumento da secreção de GH. Entretanto, pelo menos parte dessa elevação parece resultar da ação direta dos esteróides sexuais sobre a regulação da secreção de IGF-1, uma vez que pacientes com resistência ao GH apresentam incremento nas concentrações de IGF-1 durante a puberdade (2,40).

Durante a puberdade ocorre elevação das concentrações de IGFBP-3, IGFBP-5 e ALS associada à diminuição das concentrações de IGFBP-1 (2,24). As elevações das concentrações de IGFBP-3, IGFBP-5 e ALS podem ser explicadas pela elevação das concentrações de GH e IGF-1 observadas neste período, enquanto a diminuição das concentrações de IGFBP-1 ocorreria em virtude do aumento da insulinemia consequente à resistência insulínica observada durante a puberdade. As concentrações de IGFBP-2 permanecem inalteradas durante a puberdade. O aumento das concentrações de IGFBP-3 é, entretanto, menos marcante que o de IGF-1 fazendo que ocorra aumento da relação molar IGF/IGFBP-3 que, associado à diminuição das concentrações de IGFBP-1, pode refletir maior bioatividade dos IGFs (24).

As modificações das concentrações dos diversos integrantes do eixo GH-IGF e a consequente aceleração da velocidade de crescimento observada durante o período puberal levantam questionamentos sobre a adequação da reposição hormonal com GH em adolescentes durante a puberdade. Alguns autores sugerem que nesse período da vida a elevação da dose administrada deveria ser con-

siderada como uma tentativa de mimetizar o que ocorre durante a puberdade fisiológica e, conseqüentemente, melhorar a estatura final desses pacientes (41,42).

A aceleração da velocidade de crescimento é observada em pacientes com puberdade precoce central ou periférica. Entretanto, as modificações observadas nos diferentes componentes do eixo GH-IGF nem sempre são as mesmas, sugerindo que a aceleração do crescimento pode ser determinada por diferentes mecanismos fisiopatológicos envolvendo o eixo GH-IGF (20,24,43,44). Recentemente, pode-se observar que, mesmo em situações em que o desenvolvimento de características sexuais ocorre de maneira mais sutil, como nos quadros de telarca precoce idiopática, em que não se detectam ativação do eixo gonadal, aceleração do crescimento ou da maturação óssea, mudanças no eixo GH-IGF podem já ser identificadas (44).

O EIXO GH-SISTEMA IGF E AS ALTERAÇÕES DE CRESCIMENTO

As várias interfaces, a complexidade e as interações dos diferentes componentes do eixo GH-sistema IGF, associadas à diversidade dos reguladores, permitem que diferentes composições destes elementos possam estar presentes nas diversas situações que modificam o crescimento humano. Entre as doenças intrínsecas ao eixo GH-IGF que cursam com baixa estatura, duas são bem caracterizadas: a deficiência de GH (DGH) e a síndrome de resistência ou de insensibilidade ao GH (SIGH).

A DGH caracteriza-se pela secreção insuficiente do GH, isolada ou associada a outros déficits hormonais. O tratamento desses pacientes tem sido realizado mediante reposição hormonal com GH recombinante humano (hrGH), com bons resultados. Entre as etiologias congênitas de DGH isolada é importante ressaltar a “deleção” e as mutações do gene do GH (GH1), associadas à ausência de secreção ou secreção insuficiente de GH (3). Algumas mutações podem levar à produção de molécula de GH com atividade biológica reduzida. Estes pacientes com GH bioinativo, considerados por alguns autores como portadores de um tipo de insensibilidade ao GH, respondem à terapia de reposição hormonal com hrGH de maneira semelhante aos pacientes com deficiência de GH clássica.

A SIGH ou síndrome de Laron é definida como a inabilidade do GH, tanto de origem endógena quanto exógena, para estimular a secreção de IGF-1 e, conse-

qüentemente, promover o crescimento (9,45). A SIGH é classificada como primária (síndrome de Laron) quando o déficit de IGF-1 tem como causa deficiência ou anormalidade do receptor do GH, em consequência de mutações ou “deleções” gênicas; ou secundária, por causa de qualquer circunstância que afete algum dos passos envolvidos na via de ação do GH, desde a ligação aos receptores celulares e transmissão de sinal até a secreção do IGF-1 (desnutrição, doenças crônicas, entre outras) (45).

A existência de um padrão de resistência parcial ao GH não diagnosticado pelos métodos investigativos habituais é sugerida pela correlação negativa observada entre estatura e o pico máximo de GH em alguns pacientes com GH > 40 mU/L após estímulo farmacológico; e pela correlação positiva entre EDP-estatura desses pacientes e as concentrações de IGF-1 e de IGFBP-3 (46,47). Esse fato é reforçado pela observação de que os pacientes com pico de GH > 40 mU/L atingem estatura final inferior à observada naqueles pacientes com concentrações de GH entre 20 e 40 mU/L (48).

O avanço no conhecimento da fisiologia e da fisiopatologia do eixo GH-sistema IGF tem permitido que casos de crianças e adolescentes com baixa estatura recebam cada vez menos o diagnóstico de baixa estatura idiopática (BEI). As alterações na estrutura molecular dos IGFs, do ALS, do IGF-1R, do IGF-2R e nas concentrações de IGFbps têm sido descritas como causas de baixa e alta estatura (14,16,17,36,49-53).

CONCLUSÕES

Do exposto, pode-se afirmar que o melhor conhecimento da regulação do eixo GH-sistema IGF, de suas interações com outros eixos hormonais e das particularidades presentes em diferentes situações clínicas, nas quais se observa modificação do padrão de crescimento, tem permitido uma ampla compreensão da fisiologia humana e da fisiopatologia das doenças e assim do aprimoramento diagnóstico e da abordagem terapêutica.

Aparentemente, diferentes composições dos elementos integrantes do sistema IGF podem determinar uma mesma manifestação clínica de crescimento.

REFERÊNCIAS

1. Tanner JM, Whitehouse RH. Clinical longitudinal standards for height, weight, height velocity, weight velocity, and stages of puberty. *Arch Dis Child.* 1976;51:170-9.
2. Martinelli CE Jr, Aguiar-Oliveira MH. Crescimento normal: avaliação e regulação endócrina. In: Antunes-Rodrigues J, Moreira AC, Elias LLK, Castro M, editores. *Neuroendocrinologia básica e aplicada.* Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2005. p. 366-89.
3. Rosenfeld RG, Cohen P. Disorders of growth hormone/insulin-like growth factor secretion and action. In: Sperling MA, editores. *Pediatric endocrinology.* 2nd ed. Philadelphia: Saunders; 2002. p. 211-88.
4. Rosicka M, Krsek M, Jarkovska Z, Marek J, Schreiber V. Ghrelin – a new endogenous growth hormone secretagogue. *Physiol Res.* 2002;51:435-41.
5. Martinelli CE Jr, Moreira AC. Relation between growth hormone and cortisol spontaneous secretion in children. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1994;41:117-21.
6. Giustina A, Romanelli G, Candrina R, Giustina G. Growth hormone deficiency in patients with idiopathic adrenocorticotrophin deficiency resolves during glucocorticoid replacement. *J Clin Endocrinol Metab.* 1989;68:120-4.
7. Brown RJ, Adams JJ, Pelekanos RA, Wan Y, Mckinstry WJ, Palethorpe K, et al. Model for growth hormone receptor activation based on subunit rotation within a receptor dimer. *Nat Struct Mol Biol.* 2005;12:814-21.
8. Kofoed EM, Hwa V, Little B, Woods KA, Buckway CK, Tsubaki J, et al. Growth hormone insensitivity associated with a STAT5b mutation. *N Engl J Med.* 2003;349:1139-47.
9. Laron Z. Laron syndrome (primary growth hormone resistance or insensitivity): the personal experience 1958-2003. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:1031-44.
10. Jones JI, Clemmons DR. Insulin-like growth factors and their binding proteins: biological actions. *Endocr Rev.* 1995;16:3-34.
11. Sjogren K, Liu JL, Blad K, Skrtic S, Vidal O, Wallenius V, et al. Liver-derived insulin-like growth factor I (IGF-I) is the principal source of IGF-I in blood but is not required for postnatal body growth in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1999;96:7088-92.
12. Yakar S, Rosen CJ, Beamer WG, Ackert-Bicknell CL, Wu Y, Liu JL, et al. Circulating levels of IGF-1 directly regulate bone growth and density. *J Clin Invest.* 2002;110:771-81.
13. LeRoith D, Werner H, Beitner-Johnson D, Roberts CT Jr. Molecular and cellular aspects of the insulin-like growth factor I receptor. *Endocr Rev.* 1995;16:143-63.
14. Petry CJ, Ong KK, Wingate DL, Brown J, Scott CD, Jones EY, et al. Genetic variation in the type 2 insulin-like growth factor receptor gene and disparity in childhood height. *Growth Horm IGF Res.* 2005;15:363-8.
15. Soos MA, Field CE, Siddle K. Purified hybrid insulin/insulin-like growth factor-I receptors bind insulin-like growth factor-I, but not insulin with high affinity. *Biochem J.* 1993;290:419-26.
16. Woods KA, Camacho-Hübner C, Savage MO, Clark AJ. Intrauterine growth retardation and postnatal growth failure associated with deletion of the insulin-like growth factor I gene. *N Engl J Med.* 1996;335:1363-7.
17. Walenkamp MJ, Karperien M, Pereira AM. Hilhorst-Hofstee Y, Van Doorn J, Chen JW, et al. Homozygous and heterozygous expression of a novel insulin-like growth factor-I mutation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:2855-64.
18. Underwood LE, Van Wyk JJ. Normal and aberrant growth. In: Wilson JD, Foster DW, editores. *Willians – Textbook of endocrinology.* 7th ed. Philadelphia: Saunders; 1985. p. 155-205.
19. Blum WF, Ranke MB, Bierich JR. A specific radioimmunoassay for insulin-like growth factor II: the interference of IGF binding

- proteins can be blocked by excess IGF-I. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1988;118:374-80.
20. Cunha HM, Elias LL, Camacho-Hübner C, Moreira AC, Martinelli CE Jr. Different states of clinical control are associated with changes in IGF-I and IGF-BPs in children with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2004;61:94-101.
 21. Macrae VE, Ahmed SF, Mushtaq T, Farquharson C. IGF-I signalling in bone growth: inhibitory actions of dexamethasone and IL-1 β . *Growth Horm IGF Res*. 2007;17:435-9.
 22. Baxter RC, Martin JL. Structure of the Mr 140,000 growth hormone dependent insulin-like growth factor binding protein complex: determination by reconstitution and affinity-labeling. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1989;86:6898-902.
 23. Póvoa G, Enberg G, Jörnvall H, Hall K. Isolation and characterization of a somatomedin binding protein from mild-term human amniotic fluid. *Eur J Biochem*. 1984;144:199-204.
 24. Juul A, Dalgaard P, Blum WF, Bang P, Hall K, Michaelsen KF, et al. Serum levels of insulin-like growth factor (IGF)-binding protein-3 (IGFBP-3) in healthy infants, children, and adolescents: the relation to IGF-I, IGF-II, IGFBP-1, IGFBP-2, age, sex, body mass index, and pubertal maturation. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995;80:2534-42.
 25. Conover CA, Bale LK, Durham SK, Powell DR. Insulin-like growth factor (IGF) binding protein-3 potentiation of IGF action is mediated through the phosphatidylinositol-3-kinase pathway and is associated with alteration in protein kinase B/AKT sensitivity. *Endocrinology*. 2000;141:3098-103.
 26. Bar RS, Boes M, Clemmons DR, Busby WH, Sandra A, Dake BL, et al. Insulin differentially alters transcapillary movement of intravascular IGFBP-1, IGFBP-2 and endothelial cell IGF-binding proteins in the rat heart. *Endocrinology*. 1990;127:497-9.
 27. Baxter RC, Cowell CT. Diurnal rhythm of growth hormone-independent binding protein for insulin-like growth factors in human plasma. *J Clin Endocrinol Metab*. 1987;65:432-40.
 28. Cotterill AM, Cowell CT, Baxter RC, McNeil D, Silinik M. Regulation of the growth hormone-independent growth factor-binding protein in children. *J Clin Endocrinol Metab*. 1988, 67:882-7.
 29. Conover CA, Divertie GD, Lee PDK. Cortisol increases plasma insulin-like growth factor binding protein-1 in humans. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1993;123:140-3.
 30. Hilding A, Brismar K, Thorén B, Hall K. Glucagon stimulates insulin-like growth factor binding protein-1 secretion in healthy subjects, patients with pituitary insufficiency, and patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 1993;77:1142-7.
 31. Martinelli CE Jr, Yatemam ME, Cotterill AM, Moreira AC, Camacho-Hübner C. Correlation between cortisol and insulin-like growth factor-binding proteins (IGFBPs) under physiological conditions in children. *Clin Endocrinol*. 1999; 50:767-74.
 32. Clemmons DR, Snyder DK, Busby WH Jr. Variables controlling the secretion of insulin-like growth factor binding protein-2 in normal human subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 1991;73: 727-33.
 33. Cotterill AM, Holly JMP, Taylor AM, Davies SC, Coulson VJ, Preece MA, et al. The insulin-like growth factor (IGF)-binding proteins and IGF bioactivity in Laron-type dwarfism. *J Clin Endocrinol Metab*. 1992;74:56-63.
 34. Binoux M. The IGF system in metabolism regulation. *Diabete Metab*. 1995;21:330-7.
 35. Mazerbourg S, Callebaut I, Zapf J, Mohan S, Overgaard M, Monget P. Up date on IGFBP-4: regulation of IGFBP-4 levels and functions, in vitro and in vivo. *Growth Horm IGF Res*. 2004;14:71-84.
 36. Camacho-Hübner C, Woods KA, Miraki-Moud F, Hindmarsh PC, Clark AJ, Hansson Y, et al. Effects of recombinant human insulin-like growth factor I (IGF-I) therapy on the growth hormone-IGF system of a patient with a partial IGF-I gene deletion. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84:1611-6.
 37. Veldhuis JD, Iranmanesh A. Physiological regulation of the human growth hormone (GH) insulin-like growth factor type I (IGF-I) axis: predominant impact of age, obesity, gonadal function, and sleep. *Sleep*. 1996;19(Suppl):S221-4.
 38. Rogol AD. Growth at puberty: interaction of androgens and growth hormone. *Med Sci Sports Exerc*. 1994;26:767-70.
 39. Mauras N, Rogol AD, Haymond MW, Veldhuis JD. Sex steroids, growth hormone, insulin-like growth factor-1: neuroendocrine and metabolic regulation in puberty. *Horm Res*. 1996;45:74-80.
 40. Vaccarello MA, Diamond FB Jr, Guevara-Aguirre J, Rosenbloom AL, Fielder PJ, Gargosky S, et al. Hormonal and metabolic effects and pharmacokinetics of recombinant insulin-like growth factor-I in growth hormone receptor deficiency/Laron syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 1993;77:273-80.
 41. Albertsson WK, Alm F, Aronsson S, Gustafsson J, Hagenas L, Hager A, et al. Effect of growth hormone (GH) during puberty in GH-deficient children: preliminary results from an ongoing randomized trial with different dose regimens. *Acta Paediatr*. 1999;88(Suppl):S80-4.
 42. Mauras N, Attie KM, Reiter EO, Saenger P, Baptista J. High dose recombinant human growth hormone (GH) treatment of GH-deficient patients in puberty increases near-final height: a randomized, multicenter trial. Genentech, Inc., Cooperative Study Group. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85:3653-60.
 43. Juul A, Flyvbjerg A, Frystyk J, Müller J, Skakkebaek NE. Serum concentrations of free and total insulin-like growth factor-I, IGF-binding protein-1 and -3 and IGFBP-3 protease activity in boys with normal or precocious puberty. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1996;44:515-23.
 44. Sales DS, Moreira AC, Camacho-Hübner C, Ricco RG, Daneluzzi JC, Campos AD, et al. Serum insulin-like growth factor (IGF)-I and IGF-binding protein-3 in girls with premature thelarche. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2003;16:827-33.
 45. Rosenbloom AL, Rosenfeld RG, Guevara-Aguirre J. Growth hormone insensitivity. *Pediatr Clin North Am*. 1997;44:423-43.
 46. Cotterill AM, Camacho-Hübner C, Woods K, Martinelli CE Jr, Duquesnoy P, Savage MO. The insulin-like growth factor I generation test in the investigation of short stature. *Acta Paediatr*. 1994;399(Suppl):S128-30.
 47. Cotterill AM, Camacho-Hübner C, Duquesnoy P, Savage MO. Changes in serum IGF-I and IGFBP-3 concentrations during the IGF-I generation test performed prospectively in children with short stature. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1998;48:719-24.
 48. Martinelli CE Jr, Sader MS, Previato JK, Figueira M, Rangel MAP, Miraki-Moud F, et al. Final height in patients with idiopathic short stature and high growth hormone responses to stimulation tests. *Horm Res*. 2007;67:224-30.
 49. Barreca A, Bozzola M, Cesarone A, Steenbergh PH, Holthuisen PE, Severi F, et al. Short stature associated with high circulating insulin-like growth factor (IGF)-binding protein-1 and low circulating IGF-II: effect of growth hormone therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83:3534-41.
 50. De Lacerda L, Carvalho JA, Stannard B, Werner H, Boguszewski MC, Sandrini R, et al. In vitro and in vivo responses to short-term recombinant human insulin-like growth factor-1 (IGF-I) in

a severely growth-retarded girl with ring chromosome 15 and deletion of a single allele for the type 1 IGF receptor gene. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1999;51:541-50.

51. Abuzzahab MJ, Schneider A, Goddard A, Grigorescu F, Lautier C, Keller E, et al. IGF-I receptor mutations resulting in intrauterine and postnatal growth retardation. *N Engl J Med*. 2003;349:2211-22.
52. Domené HM, Bengolea SV, Martinez AS, Ropelato G, Pennisi P, Scaglia P, et al. Deficiency of the circulating insulin-like growth factor system associated with inactivation of the acid-labile subunit gene. *N Engl J Med*. 2004;350:570-7.
53. Kawashima Y, Kanzaki S, Yang F, Kinoshita T, Hanaki K, Nagaishi J, et al. Mutation at cleavage site of insulin-like growth

factor receptor in a short-stature child born with intrauterine growth retardation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:4679-87.

Endereço para correspondência:

Carlos Eduardo Martinelli Jr.
Departamento de Puericultura e Pediatria da FMRP-USP
Av. Bandeirantes, 3900 – Monte Alegre
14049-900 Ribeirão Preto, SP
E-mail: cemart@fmrp.usp.br