

**Silvia R. Correa da Silva  
Ana Maria J. Lengyel**

*Setor de Neuroendocrinologia,  
Disciplina de Endocrinologia,  
Universidade Federal de São  
Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP.*

**RESUMO**

A secreção de hormônio de crescimento (*growth hormone*, GH) é modulada por uma interação complexa entre dois fatores hipotalâmicos: o hormônio liberador do GH (*GH-releasing hormone*, GHRH) e a somatostatina (SRIF). Recentemente foi sugerida a existência de uma terceira via fisiológica de regulação deste hormônio, mediada pelos GHS (*growth hormone secretagogues*) e provavelmente pelo peptídeo endógeno, ghrelina. Os glicocorticóides (GCs) influenciam a secreção de GH atuando em diversos níveis, apesar dos mecanismos envolvidos nessas múltiplas ações não estarem totalmente elucidados. Além disso, esses esteróides têm efeitos estimulatórios ou inibitórios na liberação de GH, dependendo do modelo experimental, duração da exposição, dose, tipo e via de administração, entre outros. Embora controversa, a administração aguda de GCs aumenta a secreção de GH em humanos. No entanto, quando presente em níveis supra-fisiológicos por períodos mais longos (meses ou anos), os GCs inibem a liberação de GH. O efeito desses esteróides na IGF-1 e IGFBPs são bastante controversos. (Arq Bras Endocrinol Metab 2003;47/4:388-397)

**Descritores:** GH; Glicocorticóides; GHRH; GHRP-6; Ghrelina

**ABSTRACT**

**Influence of Glucocorticoids on the Somatotropic Axis.**

GH secretion is modulated by a complex interplay between two hypothalamic factors, GHRH (growth hormone-releasing hormone) and somatostatin (SRIF). More recently, a third physiological mechanism mediated by GHS (growth hormone secretagogues) and its endogenous counterpart, ghrelin, has been discovered. Glucocorticoids (GCs) influence GH secretion acting at several levels, although the mechanisms involved in its multiple actions are not fully elucidated. Moreover, these steroids have stimulatory or inhibitory effects on GH release depending on the experimental model, duration of exposure, dose, type and route of administration, among other factors. Although controversial, acute GCs administration enhances GH secretion in man. However, when given for longer periods (months or years), it inhibits GH release. The effects of these steroids on IGF-1 and IGFBPs are quite controversial. (Arq Bras Endocrinol Metab 2003;47/4:388-397)

**Keywords:** GH; Glucocorticoids; GHRH; GHRP-6; Ghrelin

**ASPECTOS ATUAIS DA SECREÇÃO DE GH**

A SECREÇÃO DE HORMÔNIO DE CRESCIMENTO (GH) das células somatotróficas da hipófise anterior é modulada por influências hipotalâmicas estimulatórias e inibitórias. A secreção pulsátil de GH é determinada, principalmente, por uma complexa inter-relação entre dois peptídeos

*Recebido em 17/04/03  
Aceito em 05/05/03*

hipotalâmicos, o hormônio liberador de GH (GHRH) e a somatostatina (SRIF), que inibe a secreção de GH. Além do GHRH e da SRIF, diversos outros fatores interferem na secreção de GH, atuando diretamente sobre a hipófise ou sobre a liberação destes fatores hipotalâmicos, tais como neurotransmissores (noradrenalina, serotonina, dopamina, acetilcolina), hormônios periféricos (glicocorticóides, hormônios tireoidianos, esteróides sexuais, insulina), e fatores metabólicos (glicemia, ácidos graxos livres, aminoácidos e quantidade de gordura corporal) (1).

Em 1977, antes da descoberta do GHRH, Bowers e cols. desenvolveram pequenos peptídeos sintéticos, que eram capazes de liberar GH, a partir da molécula de met-enkefalina (2). Posteriormente, esta descoberta levou à síntese de um novo hexapeptídeo, denominado de GHRP-6 (*growth hormone releasing peptide*) (3). Este peptídeo promove a liberação de GH por mecanismos não totalmente esclarecidos, porém diferentes dos utilizados pelo GHRH (4). Estudos realizados com estes secretagogos de GH (GHS) nesta última década vieram reforçar a hipótese de existir um papel fisiológico destes compostos na regulação da secreção de GH (5). A presença de receptores específicos para o GHRP, tanto no hipotálamo quanto na hipófise, apontava para a existência de um peptídeo endógeno semelhante, que, porém, ainda não havia sido identificado (6,7). A clonagem do receptor "órfão" dos GHS, em 1996, veio comprovar a hipótese da existência deste sistema de controle da secreção de GH (8). Este receptor pertence ao grupo de receptores ligados à proteína G, sendo expresso na hipófise anterior, hipotálamo e outras áreas do SNC. Finalmente, em 1999, Kojima e col. clonaram o ligante endógeno dos GHS, que foi isolado no estômago, e denominado de ghrelina (9). A estrutura deste peptídeo, que é acilado, é completamente diferente dos peptídeos conhecidos, e também da estrutura química dos GHS (10). A modificação n-octanoil do resíduo serina na posição 3 da molécula é fundamental para a atividade biológica do peptídeo (9). A ghrelina promove a liberação de GH tanto *in vivo* quanto *in vitro*, em animais e no homem, de modo dose dependente (9,11). Estudos no homem mostram que a administração de ghrelina é capaz de liberar GH de modo potente, sendo muito maior seu efeito que o do GHRH, em doses equimolares (12). A descoberta da ghrelina veio comprovar a existência de uma terceira via de regulação da secreção de GH. Entretanto, não se conhece ainda o papel desta via na fisiologia e fisiopatologia da secreção de GH.

A IGF-1 é um fator de crescimento endógeno produzido em vários tecidos, mas 80 a 90% da IGF-1

circulante é sintetizada no fígado (13). A produção deste peptídeo é modulada principalmente pelos níveis de GH e por fatores nutricionais. As IGFs circulantes estão associadas às IGFBPs (proteínas ligadoras de IGFs), que têm a função de armazenar e determinar a disponibilidade da IGF-1 para os tecidos (14,15), sendo a IGFBP-3 a principal proteína ligadora circulante.

## GLICOCORTICÓIDES E SECREÇÃO DE GH

Há cerca de 50 anos, descreveu-se a inibição do crescimento somático pelos glicocorticóides (GCs) (16) e, desde então, inúmeros estudos vêm sendo realizados para esclarecer os mecanismos envolvidos nessa interação. No entanto, esses mecanismos ainda não estão totalmente esclarecidos, havendo discrepâncias entre os resultados obtidos nos diversos estudos. Os efeitos dos GCs sobre a secreção de GH parecem depender de uma série de fatores, tais como a espécie do animal estudado, duração da exposição ao GC, tipo, quantidade e via de administração do GC utilizado (17).

Os GCs modulam o eixo somatotrófico tanto a nível genômico como não genômico (18). Estes esteróides atuam na síntese de RNAm do GH, GHRH, SRIF, IGF-1, e do receptor de GH (19), e também modulam a sensibilidade do somatotrófo ao GHRH e à SRIF (20,21). As ações dos GCs sobre os níveis circulantes de IGF-1 e de IGFBPs (proteínas ligadoras da IGF) também são bastante controversas, e o uso de diferentes metodologias nos vários estudos dificulta a comparação entre os resultados obtidos.

## ESTUDOS EXPERIMENTAIS

A regulação da síntese e/ou liberação de SRIF e de GHRH hipotalâmicos é provavelmente modulada pelos GCs, pois existe acentuada imunorreatividade de receptores de GCs nos neurônios somatostatinérgicos do núcleo periventricular e nos neurônios produtores de GHRH do núcleo arqueado (22,23).

Estudos *in vitro* demonstram que os GCs aumentam a secreção basal e a liberação do GH induzida pelo GHRH em células hipofisárias de ratos e de humanos (24,25). Estes efeitos decorrem de um estímulo direto dos GC nos somatotrofos, tendo sido descrito um aumento dos receptores somatotróficos de GHRH e um aumento da transcrição do gene do GH (26,27) por estes esteróides.

*In vivo*, os GCs podem ter efeitos estimulatórios ou inibitórios sobre a secreção de GH, dependendo do

tempo de tratamento e da dose de GCs utilizados. Em ratos, os GCs usados de forma aguda estimulam tanto a síntese de RNAm de GH como a liberação deste hormônio (28). Concentrações fisiológicas de GCs são necessárias para a adequada função somatotrófica. Observou-se diminuição da resposta do GH ao GHRH em ratos adrenalectomizados, que foi aumentada significativamente após a reposição com dexametasona (29). Seifert e cols., também em ratos, demonstraram que a capacidade de ligação do GHRH na hipófise após 4 dias de adrenalectomia era indetectável e foi normalizada após 1 dia de tratamento com dexametasona (26).

No entanto, os GCs podem inibir a produção de RNAm e a síntese do GHRH, como foi observado em estudos realizados com ratos expostos à corticoterapia crônica (30). A inibição da transcrição parece ocorrer no núcleo arqueado, onde estão localizados os neurônios produtores de GHRH, por meio de um “GC-responsive element” na extremidade 5' promotora do gene do GHRH (31). Essa inibição é diretamente dependente da dose e da duração do tratamento com GC. Além disso, ocorre mesmo após remoção da hipófise, e independe de tratamento com GH, indicando que o *feedback* do GH *per se* não participa do mecanismo de ação dos GCs no GHRH (19). Demonstrou-se que também ocorre diminuição da liberação neuronal e da imunoposição de GHRH em tecido hipotalâmico exposto ao GC (32). Desta forma, existe uma regulação bifásica dos GCs sobre a síntese e liberação de GHRH em ratos. Concentrações de GCs que se encontram no limite de saturação do receptor de GC (3nM) aumentam a expressão neuronal hipotalâmica de GHRH, enquanto que concentrações maiores (30 e 300nM) diminuem esta expressão.

O aumento do tônus de SRIF é outro fator que poderia explicar a ação inibitória dos GCs sobre o GH. Wehrenberg e cols. mostraram que, em ratos tratados com dexametasona, o uso de anticorpos antisomatostatina causava um aumento da resposta do GH ao GHRH comparado aos ratos tratados com GC somente (33). Isto sugere que a diminuição da resposta do GH é causada por um excesso de SRIF, e demonstra que a imunoneutralização restaura a secreção de GH. Estes dados confirmam resultados anteriores do mesmo grupo (29), em que foi observado aumento da resposta do GH ao GHRH em ratos tratados com GCs e anestesiados com fenobarbital sódico, que é um inibidor do tônus de SRIF.

Os efeitos dos GCs no acúmulo de RNAm de SRIF hipotalâmica são controversos. Nakagawa e cols.

demonstraram que a corticoterapia crônica aumenta as concentrações de SRIF hipotalâmica (34). Ao contrário, Señaris e cols. observaram redução significativa dos níveis de RNAm de SRIF no hipotálamo de ratos, do 3° ao 5° dia de tratamento com dexametasona (19). Entretanto, em ratos hipofisectomizados, só ocorre redução dos níveis de RNAm de SRIF com o uso de dexametasona quando os animais são tratados com GH (19). Assim, os GCs teriam um efeito inibitório indireto sobre o RNAm da SRIF hipotalâmica, mediado pelo GH.

O envolvimento de duas vias importantes de controle da secreção de GH, adrenérgica e colinérgica, também foi estudado em ratos tratados com GCs. Giustina e cols. observaram que a clonidina (agonista do receptor alfa<sub>2</sub>, estimulador de GH via GHRH) e a piridostigmina (agonista colinérgico, inibidor de SRIF) foram capazes de aumentar significativamente a resposta do GH ao GHRH em ratos tratados com dexametasona por 7 dias (35). No entanto, quando administradas isoladamente, somente a clonidina foi capaz de estimular a liberação de GH, sugerindo que a ação do GHRH está intacta nestes animais, enquanto que o tônus de SRIF encontra-se elevado e refratário à ação colinérgica.

## ESTUDOS EM HUMANOS

Os efeitos dos GCs em humanos são bastante controversos. O uso de GCs por curto período de tempo (dias) ou em tratamentos semi-crônicos (meses), promove uma inibição da secreção de GH, sendo que no hipercortisolismo crônico (anos) há um bloqueio quase completo da liberação deste hormônio. A ausência de GCs também compromete a secreção de GH. O tempo de exposição aos GCs parece ser o fator principal na determinação da resposta estimulatória ou inibitória destes esteróides sobre a secreção de GH em humanos (36,37).

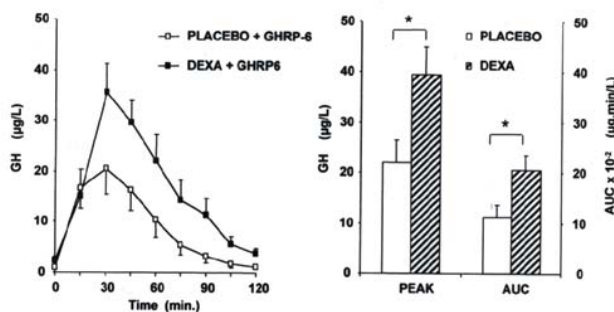
### Hipercortisolismo agudo

Os diversos estudos sobre os efeitos agudos dos GCs sobre a secreção de GH em humanos são bastante discrepantes.

Pralong e cols. observaram que a administração de dexametasona por 96 horas não altera de modo significativo a quantidade de GH secretado durante o período de 24 horas em indivíduos normais (38). Entretanto, ocorreram diferenças importantes no padrão de secreção, com um aumento de GH no período da tarde e atraso e diminuição do pico noturno deste hormônio.

No início da década de 90, o efeito estimulatório agudo da dexametasona na liberação de GH foi amplamente estudado, com o objetivo de utilizar este GC como teste de estímulo para diagnóstico de deficiência de GH. A administração aguda de dexametasona estimula a secreção de GH em indivíduos normais (39). Isto também foi observado em crianças, que apresentaram um pico de secreção de GH 3 horas após injeção endovenosa de dexametasona na dose de 2mg/m<sup>2</sup> de superfície corpórea (40). A resposta à dexametasona foi tão potente quanto à obtida com clonidina e com exercício+propranolol, sendo maior do que observada após hipoglicemia e menor do que após GHRH. Dados por nós obtidos demonstraram que a administração endovenosa de doses menores de dexametasona (1mg/m<sup>2</sup> de superfície corpórea) ou a utilização deste esteróide por via oral (2mg) também promove um aumento acentuado dos níveis de GH em crianças normais (41). Como não existem efeitos colaterais, este estímulo pode ser utilizado como teste diagnóstico de reserva de GH.

A resposta do GH ao GHRH em indivíduos normais após tratamento com dexametasona também foi avaliada (36). A administração deste esteróide na dose de 4mg EV 3 horas antes da injeção de GHRH promoveu um aumento significativo do pico secretório de GH, que também ocorreu mais precocemente. No entanto, quando se utilizou 8mg de dexametasona VO 12 horas antes da administração de GHRH, houve bloqueio completo da resposta do GH ao GHRH (36). O duplo efeito da dexametasona observado nesse estudo, um rápido e estimulatório e outro retardado e inibitório, também foi descrito em animais, e pode ser conseqüente à alteração no *clearance* ou na distribuição do GHRH.



**Figura 1.** Níveis médios de GH plasmático após administração de GHRP-6 (1g/kg, EV) em indivíduos tratados com placebo (n = 8) ou dexametasona (4mg, VO; n = 8) (média ± SE; \* p < 0,05). (a) □ Placebo +GHRP-6; ■ Dexametasona+GHRP-6. (b) □ Placebo; ▨ Dexametasona.

Por outro lado, foi verificado que a administração aguda de diferentes doses de acetato de cortisona (25 e 50mg) inibe a liberação de GH em resposta ao GHRH de modo dose-dependente (42). Embora controverso, este efeito poderia ser mediado por um aumento da liberação hipotalâmica ou da ação hipofisária da SRIF, pois pode ser revertido com a utilização concomitante de piridostigmina, um agonista colinérgico que inibe a liberação de SRIF (42).

Trainer e cols., em 1991, também observaram diminuição da resposta do GH ao GHRH após utilização de altas doses de dexametasona (8mg/dia por 48 horas), com reversão apenas parcial da resposta após o uso da piridostigmina (43). Após um tempo de exposição maior ao GC e, por conseguinte, a níveis altos de SRIF, a liberação do GH pode ter ficado comprometida. Assim, o tipo de GC, a dose e o tempo de administração parecem ter influência no padrão de secreção de GH obtido após estímulo com GHRH.

O efeito da dexametasona (4mg VO 3 a 5 horas antes) na resposta do GH ao GHRP-6 foi por nós estudada (44), observando-se um aumento da liberação de GH após administração de GHRP-6 (figura 1). Esses resultados sugerem que a dexametasona e o GHRP-6 podem atuar em diferentes mecanismos ou locais de liberação de GH.

### Hipercortisolismo crônico

Martinelli e cols. demonstraram a inter-relação fisiológica entre os níveis circulantes de cortisol e a secreção de GH em crianças (45). Neste estudo houve correlação positiva entre as concentrações de cortisol nas 24 horas e as concentrações, a soma das amplitudes dos pulsos e o nível máximo de GH em 24 horas. Esta correlação positiva não é observada em situações de hipercortisolismo crônico. Em pacientes com doença de Cushing, há redução da secreção de GH nas 24 horas por diminuição dos níveis médios e da pulsatilidade de GH (46). Contudo, Veldman e cols. mostraram que a secreção espontânea de GH encontra-se mantida na doença de Cushing, havendo diminuição nas concentrações circulantes somente nos casos de hipercortisolismo grave (47). Foi observado que o número de picos é maior nos pacientes que nos controles, e a secreção ao longo das 24 horas é mais irregular e assíncrona.

Pacientes com doença de Cushing apresentam diminuição da secreção basal e da resposta do GH a vários testes de estímulo, como hipoglicemia induzida pela insulina (48), arginina (49) e L-dopa (50).

Diversos estudos demonstraram que ocorre diminuição da resposta do GH ao GHRH no hipercortisolismo crônico (51,52). Uma das possibilidades

para explicar esse achado seria um aumento do tônus de SRIF nestas condições. A administração de piridostigmina, um inibidor da SRIF, não foi capaz de modificar a resposta do GH ao GHRH em pacientes com doença de Cushing (53), diferentemente do observado em indivíduos normais e em pacientes obesos (54). Por outro lado, Giustina e cols. observaram um aumento da secreção espontânea noturna de GH e da resposta do GH ao GHRH após uso da piridostigmina em crianças submetidas à corticoterapia crônica após transplante hepático (55). Estes dados sugerem que o tônus de SRIF aumentado pode ser o responsável pela diminuição do GH no hipercortisolismo. Um estudo por nós realizado em 1993 (56) comparou a resposta do GH ao GHRH após o uso de piridostigmina em pacientes com hipercortisolismo endógeno e exógeno, sendo este último grupo composto de pacientes com lupus eritematoso sistêmico, recebendo prednisona em doses supra-fisiológicas por um período de 2 meses a 2 anos. Observou-se que, após o uso de piridostigmina, não houve aumento da resposta do GH ao GHRH no hipercortisolismo endógeno, enquanto que no hipercortisolismo exógeno houve um incremento desta resposta, confirmando os achados dos trabalhos anteriores (figura 2). Esses diferentes padrões de resposta sugerem que uma variedade de mecanismos participa do efeito inibitório dos GCs na secreção de GH. A duração do hipercortisolismo também deve desempenhar um papel importante. A inibição da resposta do GH ao GHRH no hipercortisolismo exógeno pode ocorrer por aumento do tônus de SRIF, enquanto que no endógeno outros mecanismos moduladores devem estar envolvidos.

Uma outra hipótese para explicar a redução dos níveis de GH seria uma liberação deficiente de GHRH. Leal-Cerro e cols. avaliaram a resposta do GH ao GHRH em pacientes com doença de Cushing antes e após um *priming* com GHRH exógeno por 7 dias (57). Após o *priming*, observou-se recuperação parcial da resposta, com pico e área sob a curva significativa-

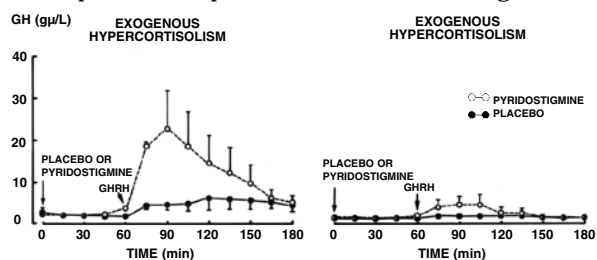


Figura 2. Resposta do GH ao GHRH (100µg, EV) em 6 pacientes com hipercortisolismo endógeno, e 8 com hipercortisolismo exógeno tratados com piridostigmina (○-○) (120mg VO) ou placebo (●-●) (média ± EP).

mente maiores que os obtidos antes do tratamento. Esse resultado sugere que o hipercortisolismo crônico altera o funcionamento normal dos neurônios secretores de GHRH, podendo ser essa uma das causas da diminuição da secreção de GH nesses pacientes. Provavelmente há outros fatores envolvidos, já que não houve restauração total da resposta do GH. Um achado interessante é que o *priming* de GHRH não aumenta a resposta do GH ao GHRH em indivíduos normais ou obesos, indicando que na obesidade - um estado de hipossecreção de GH - a liberação hipotalâmica de GHRH está preservada. Por outro lado, foi demonstrado que os níveis circulantes de GHRH em resposta a L-dopa em pacientes com doença de Cushing eram similares aos observados em controles (50). Como o provável mecanismo de ação da L-dopa na liberação de GH é através do estímulo da secreção de GHRH, estes resultados sugerem que a interação GH-GHRH estaria preservada em pacientes com hipercortisolismo endógeno e que o aumento da secreção de SRIF seria o mecanismo responsável pela diminuição do GH.

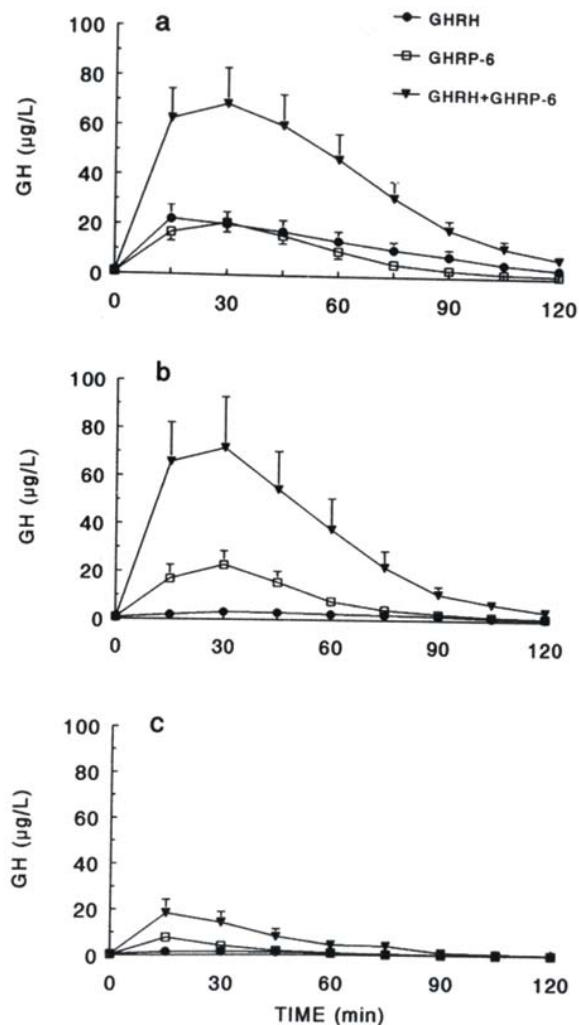
Após a investigação do papel de dois dos mecanismos hipotalâmicos de liberação de GH (SRIF e GHRH) no hipercortisolismo crônico, Leal Cerro e cols. usaram GHRP-6 e a administração conjunta de GHRH+GHRP-6, o mais potente estímulo da época, para avaliar o comprometimento dos somatotrófos na doença de Cushing (58). O GHRP-6 promove a liberação de GH por mecanismos não totalmente esclarecidos, porém diferentes dos utilizados pelo GHRH (4). Há evidências, em estudos com animais, de que este peptídeo age diretamente a nível hipofisário, e atua como um antagonista funcional da SRIF (59,60). Apesar de promoverem a liberação de GH em pacientes obesos, a administração de GHRP-6 isolado (61) ou combinado com GHRH (62) não foi capaz de aumentar a resposta do GH em indivíduos com doença de Cushing. Esse achado pode indicar que existe uma inibição permanente e direta dos GCs sobre os somatotrófos.

Dados por nós obtidos confirmaram estes achados em pacientes com hipercortisolismo endógeno (63). Contudo, a magnitude da resposta a estes estímulos é maior que a observada com o uso do GHRH isolado. Entretanto, em pacientes com hipercortisolismo exógeno (2 a 6 meses de corticoterapia) houve uma elevação de GH após GHRP-6 isolado ou associado ao GHRH semelhante a indivíduos normais (figura 3). Assim, o excesso de SRIF é provavelmente responsável pela diminuição da liberação de GH no hipercortisolismo exógeno, já que o GHRP-6 age como um antagonista funcional da SRIF. No hipercortisolismo

endógeno, outros mecanismos parecem ser mais atuantes. As diferenças entre os dois grupos podem ser conseqüentes aos diferentes tempos de exposição ao excesso de GCs, o que poderia desencadear uma seqüência de eventos tempo-dependente (58,63).

A refratariedade parcial ou total da resposta do GH a todos esses estímulos na doença de Cushing poderia indicar que os GCs exercem uma inibição permanente das células somatotróficas.

A primeira intervenção farmacológica que resultou em aumento da resposta do GH ao GHRH no hipercortisolismo endógeno foi a redução aguda das



**Figura 3.** Níveis plasmáticos médios de GH após administração de ● GHRH, □ GHRP-6 e ▼ GHRH+GHRP-6 em: a) 10 indivíduos controles normais, b) 9 pacientes com hipercortisolismo exógeno, c) 6 pacientes com hipercortisolismo endógeno (média ± EP).

concentrações de ácido graxos livres circulantes após o uso de acipimox (64). O mecanismo e o local de ação pelo qual a diminuição dos ácidos graxos livres aumenta a secreção de GH é controversa. Existem evidências de que eles modulam a secreção de GH à nível hipofisário, provavelmente por ação direta na função do somatotrófo, alterando os sistemas de sinalização intracelular (65,66).

A única intervenção que foi capaz de normalizar a resposta do GH ao GHRH na doença de Cushing foi a restrição calórica de curta duração (67). Pacientes com doença de Cushing submetidos à dieta de 650cal/dia por 3 dias apresentaram normalização da resposta do GH ao GHRH. Sabe-se que a restrição dietética influencia a secreção de GH, atuando a nível hipotalâmico, provavelmente por um aumento da liberação de GHRH e diminuição do tônus de SRIF (68). Não parece ter havido influência da IGF-1 ou da IGFBP-3, pois seus níveis permaneceram inalterados antes e após a restrição calórica. Esse estudo demonstrou que a capacidade secretória do somatotrófo pode não estar tão severamente comprometida na doença de Cushing como se pensava.

Entretanto, a existência de um defeito hipofisário foi confirmada com a utilização de altas doses de SRIF exógena (69), que produz um rebote na secreção de GH e aumenta a resposta do GH ao GHRH, provavelmente por supressão da SRIF endógena (70).

Existem poucos estudos sobre o papel dos GCs na liberação de GH induzida pela ghrelina, que é o mais potente secretagogo de GH. No final de 2002, Leal-Cerro e cols. observaram que a resposta do GH à ghrelina em pacientes com doença de Cushing estava diminuída (71). Dados preliminares por nós obtidos confirmam estes achados. O mecanismo de inibição dos GCs na resposta do GH à ghrelina ainda é desconhecido. Demonstrou-se que os GCs inibem a expressão do gene do receptor humano de ghrelina, através de um mecanismo transcricional envolvendo alguns fatores nucleares, como PTx1, AP2 ou GR (receptor de GC) (72).

### Hipocortisolismo

Concentrações fisiológicas de GCs são fundamentais para o funcionamento adequado do eixo somatotrófico, como foi demonstrado em ratos (26,29). Assim, o papel do hipocortisolismo na secreção de GH em humanos também foi estudado.

Pacientes com insuficiência adrenal secundária apresentam redução da resposta do GH ao GHRH no diagnóstico, e recuperação desta resposta após o tratamento de reposição com GC (73). No entanto, não

ocorre diminuição da resposta do GH ao GHRH em pacientes com insuficiência adrenal primária após suspensão aguda da corticoterapia (74).

Dados por nós obtidos (75) demonstraram que a privação aguda de GC em indivíduos normais, após ingestão de metirapona, não altera a resposta do GH ao GHRP-6. Em pacientes com insuficiência adrenal primária também não há modificação significativa desta resposta após suspensão da corticoterapia (75). Entretanto, estes pacientes apresentam menor resposta do GH ao GHRP-6 na privação de GC do que indivíduos controles nas mesmas circunstâncias.

Assim, o hipocortisolismo agudo não altera a resposta do GH ao GHRH ou ao GHRP-6. No entanto, o hipocortisolismo crônico compromete o funcionamento adequado do eixo somatotrófico.

### IGF-1 e IGFBPs

Em ratos, os GCs não diminuem as concentrações circulantes de IGF-1, embora exista uma aparente redução dos níveis de RNAm de IGF-1 no fígado, neurônios e células da glia (76), o que sugere um controle transcricional do RNAm de IGF-1 pelos GCs (77). No homem, dados de literatura mostram níveis de IGF-1 normais, baixos ou altos no hipercortisolismo (46,76,78-80). Uma diminuição da bioatividade da IGF-1, pela presença de inibidores circulantes, também foi demonstrada (80). Trabalhos por nós realizados anteriormente mostram uma elevação da IGF-1 em pacientes tratados com prednisona 20 a 60mg/dia, por um mês (81). Outros dados de literatura também sugerem existir um aumento de IGF-1 no excesso de GC (38,77,79,82,83). Alguns mecanismos podem estar envolvidos no aumento dos níveis de IGF-1 no hipercortisolismo, como a ação estimulatória aguda dos GCs sobre o GH, mudanças nos níveis de IGFBPs, que modulam a bioatividade da IGF-1 ou um efeito direto dos GCs na síntese hepática de IGF-1 (81). Dados por nós obtidos mostram que, na síndrome de Sheehan (déficit de GH), a dexametasona não é capaz de alterar os níveis circulantes de IGF-1 e IGFBP-3 (84). Estes dados sugerem que os GCs não têm um efeito hepático direto no aumento de IGF-1 e de IGFBPs (84). Embora controverso, há um aumento da IGFBP-3 no hipercortisolismo, mostrando correlação positiva com os níveis de IGF-1 (46,79). No entanto, já foi demonstrado *in vitro* que a dexametasona reduz a produção de IGFBP-3, inibindo a transcrição do seu gene (85). Os níveis de IGFBP-1 e IGFBP-2 também são controversos no hipercortisolismo (79,80,86). Sabe-se que o hipercortisolismo é um estado hiperinsulinêmico e

que a insulina diminui os níveis de IGFBP-1 (82). Para eliminar o efeito da insulina na IGFBP-1 foi utilizado um *clamp* pancreático em pacientes com hipercortisolismo para manter as concentrações de insulina inferiores às de jejum (87). Demonstrou-se neste estudo que o hipercortisolismo por si só aumentou os níveis de IGFBP-1, uma potente inibidora da bioatividade da IGF-1. Entretanto, outros estudos são necessários para elucidar definitivamente os efeitos dos GCs sobre a IGF-1 e IGFBPs.

### AGRADECIMENTOS

Aos pós-graduandos Ana Cláudia Pinto, Maria Helena Senger, João Carlos Ramos Dias, Roberta F. Villas Boas Weffort, Francisco Finamor, Manoel R. Martins, pela participação nos estudos mencionados. Ao Prof. Dr. Claudio Elias Kater e Prof. Dr. José Gilberto H. Vieira pelo suporte científico. À Valquiria L. Miranda, Filomena A. Machado, Tereza Kasamatsu, Ilda Kunni, pelo auxílio técnico.

Este trabalho foi realizado com auxílio do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP). Ana Maria Judith Lengyel é pesquisadora do CNPq.

### REFERÊNCIAS

1. Lengyel AMJ. GH secretion in obesity. In: De La Cruz LF, ed. **Regulation of growth hormone and somatic growth**. Elsevier: Amsterdam;1992. p.227-51.
2. Bowers CY, Chang J, Momany FA, Folkers K. Effects of the enkephalins and enkephalin analogs on release of pituitary hormones *in vitro*. In: MacIntyre I, editor. **Proceedings of 6<sup>th</sup> International Conference on Endocrinology, Molecular Endocrinology**. Elsevier: Amsterdam;1977. p.287.
3. Bowers CY, Momany FA, Reynolds GA, Hong A. On the *in vitro* and *in vivo* activity of a new synthetic hexapeptide that acts on the pituitary to specifically release growth hormone. **Endocrinology** 1984;114:1537-45.
4. Korbonits M, Grossman AB. Growth hormone-releasing peptide and its analogues. Novel stimuli to growth hormone release. **Trends Endocrinol Metab** 1995;43-9.
5. Dieguez C, Casanueva FF. Ghrelin: a step forward in the understanding of somatotroph cell function and growth regulation. **Eur J Endocrinol** 2000;142:413-7.
6. Codd EE, Shu AYL, Walker RF. Binding of growth hormone releasing hexapeptide to specific hypothalamic and pituitary binding sites. **Neuropharmacology** 1989;28:1139-44.

7. Blake AD, Smith RG. Desensitization studies using perfused rat pituitary cells show that growth hormone-releasing hormone and His-D-Trp-Ala-Trp-D-Phe-Lys-NH<sub>2</sub> stimulate growth hormone release through distinct receptor sites. **J Endocrinol** 1991;129:11-9.
8. Howard AD, Feighner SD, Cully DF, et al. A receptor in pituitary and hypothalamus that functions in growth hormone release. **Science** 1996;273:974-7.
9. Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, Kangawa K. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. **Nature** 1999;402:656-60.
10. Kojima M, Hosoda H, Matsuo H, Kangawa K. Ghrelin: discovery of the natural endogenous ligand for the growth hormone secretagogue receptor. **Trends in Endocrinol Metab** 2001;12:118-22.
11. Takaya K, Ariasu H, Kanamoto N, et al. Ghrelin strongly stimulates growth hormone (GH) release in humans. **J Clin Endocrinol Metab** 2000;85:4908-11.
12. Arvat E, Maccario M, Di Vito L M, et al. Endocrine activities of ghrelin, a natural growth hormone secretagogue (GHS), in humans: comparison and interactions with hexarelin, a nonnatural peptidyl GHS, and GH-releasing hormone. **J Clin Endocrinol Metab** 2001;86:1169-74.
13. Thissen JP, Ketelslegers JM, Underwood LE. Nutritional regulation of the insulin growth factors. **Endocr Rev** 1994;15:80-101.
14. Hintz RL. Role of growth hormone and insulin like growth factor-binding proteins. **Horm Res** 1990;33:105-10.
15. Zapf J. Physiological role of the insulin-like growth factor binding proteins. **Eur J Endocrinol** 1995;132:645-54.
16. Boldgett FM, Burgin L, Lezzoni D, et al. Effects of prolonged cortisone therapy on the statural growth, skeletal maturation and metabolic status of children. **N Engl J Med** 1956;254:636-40.
17. Giustina A, Veldhuis JD. Pathophysiology of the neuroregulation of growth hormone secretion in experimental animals and the human. **Endocr Rev** 1998;19:717-97.
18. Thakore JH, Dinan TG. Growth hormone secretion: the role of glucocorticoids. **Life Sciences** 1994;55:1083-99.
19. Señaris RM, Lago F, Coya R, Pineda J, Dieguez C. Regulation of hypothalamic somatostatin, growth hormone-releasing hormone, and growth hormone receptor messenger ribonucleic acid by glucocorticoids. **Endocrinology** 1996;137:5236-41.
20. Schonbrunn A. Glucocorticoids down-regulate somatostatin receptors on pituitary cells in culture. **Endocrinology** 1982;110:1147-54.
21. Holl RW, Thorner MO, Leong DA. Intracellular calcium concentration and growth hormone secretion in individual somatotropes: effects of growth hormone-releasing factor and somatostatin. **Endocrinology** 1988;122:2927-32.
22. Harfstrand A, Cintra A, Fuxe K, et al. Regional differences in glucocorticoid receptor immunoreactivity among neuropeptide Y immunoreactive neurons of the rat brain. **Acta Physiol Scand** 1989;135:3-9.
23. Ceccatelli S, Cintra A, Fuxe K, et al. Coexistence of glucocorticoid receptor-like immunoreactivity with neuropeptides in the hypothalamic paraventricular nucleus. **Exp Brain Res** 1989;78:33-42.
24. Vale W, Vaughan J, et al. Effects of synthetic human pancreatic (tumor) GH releasing factor and somatostatin, triiodothyronine and dexamethasone on GH secretion *in vitro*. **Endocrinology** 1983;112:1553.
25. Adams EF, Brajkovich IE, Mashiter K. Growth hormone and prolactin secretion by dispersed cell cultures of human pituitary adenomas: long term effects of hydrocortisone, estradiol, insulin, 3,5,3'triiodothyronine and thyroxine. **J Clin Endocrinol Metab** 1981;53:381.
26. Seifert H, Perrin M, Rivier J, Vale W. Growth hormone-releasing factor binding sites in rat anterior pituitary membrane homogenates: modulation by glucocorticoids. **Endocrinology** 1985;117:424-6.
27. Evans RM, Birnberg NC, Rosenfeld MG. Glucocorticoid and thyroid hormones transcriptionally regulate growth hormone gene expression. **Proc Natl Acad Sci USA** 1982;79:7659.
28. Kohler PO, Bridson WE, Rayford PL. Cortisol stimulation of growth hormone production by monkey adenohypophysis in tissue culture. **Biochem Biophys Res Commun** 1968;33:834-40.
29. Wehrenberg WB, Baird A, Ling N. Potent interaction between glucocorticoids and growth hormone-releasing hormone *in vivo*. **Science** 1983;221:556-8.
30. Fife SK, Brogan RS, Giustina A, Wehrenberg WB. Immunocytochemical and molecular analysis of the effects of glucocorticoid-treatment on the hypothalamic-somatotropic axis in the rat. **Neuroendocrinology** 1996;64:131-8.
31. Mayo KE, Cerelli GM, Rosenfeld MG, Evans RM. Characterization of cDNA and genomic clones encoding the precursor to rat hypothalamic growth hormone-releasing factor. **Nature** 1985;314:464-7.
32. Fernandez-Vazquez G, Cacicedo L, et al. Corticosterone modulates growth hormone-releasing factor and somatostatin in fetal rat hypothalamic cultures. **Neuroendocrinology** 1995;61:31-5.
33. Wehrenberg WB, Janowski BA, Piering AW, et al. Glucocorticoids: potent inhibitors and stimulators of growth hormone secretion. **Endocrinology** 1990;126:3200-3.
34. Nakagawa K, Ishizuka T, Obara T, Matsubara M, Akikawa K. Dichotomic action of glucocorticoids on GH secretion. **Acta Endocrinol (Copenh)** 1987;116:165-71.
35. Giustina A, Misitano V, Voltz D, Piering A, Wehrenberg WB. Adrenergic and cholinergic involvement in basal and growth hormone-releasing hormone-stimulated growth hormone secretion in glucocorticoid-treated rats. **Endocrine Res** 1995;21:719-32.
36. Casanueva FF, Burguera B, Tome MA, et al. Depending on the time of administration, dexamethasone potentiates or blocks growth hormone-releasing hormone-induced growth hormone release in man. **Neuroendocrinology** 1988;47:46-9.
37. Wajchenberg BL, Liberman B, Giannella Neto D, Semer M, Bracco LO, Salgado LR, et al. Growth hormone axis in Cushing's syndrome. **Horm Res** 1996;45:99-107.
38. Pralong FP, Miell JP, Corder R, Gaillard RC. Dexamethasone treatment in man induces changes in 24-hour growth hormone (GH) secretion profile without altering total GH released. **J Clin Endocrinol Metab** 1991;73:1191-6.



39. Casanueva FF, Burguera B, Muruais C, Dieguez C. Acute administration of corticoids: a new and peculiar stimulus of growth hormone secretion in man. **J Clin Endocrinol Metab** 1990;70:234-7.
40. Martul P, Pineda J, Dieguez C, Casanueva FF. Corticoid-induced growth hormone (GH) secretion in GH-deficient and normal children. **J Clin Endocrinol Metab** 1992;75:536-9.
41. Pinto AC, Weffort RF, DiNinno FB, Lengyel AM. Effect of low-dose oral and intravenous dexamethasone administration on growth hormone secretion in children. **Horm Res** 1997;48:5-10.
42. Giustina A, Girelli A, Doga M, et al. Pyridostigmine blocks the inhibitory effect of glucocorticoids on growth hormone-releasing hormone stimulated growth hormone secretion in normal man. **J Clin Endocrinol Metab** 1990;71:580-4.
43. Trainer PJ, Kirk JMW, Savage MO, Grossman AB, Besser GM. Pyridostigmine partially reverses dexamethasone-induced inhibition of the growth hormone response to growth hormone-releasing hormone. **J Endocrinology** 1992;134:513-7.
44. Pinto AC, Finamor FE, Lengyel AMJ. Acute dexamethasone administration enhances GH responsiveness to GH releasing peptide-6 (GHRP-6) in man. **Clin Endocrinol (Oxf)** 1999;51:409-14.
45. Martinelli CE Jr, Moreira AC. Relation between growth hormone and cortisol spontaneous secretion in children. **Clin Endocrinol (Oxf)** 1994;41:117-21.
46. Magiakou M, Mastorakos G, Gomez MT, Rose SR, Chrousos GP. Suppressed spontaneous and stimulated growth hormone secretion in patients with Cushing's disease before and after surgical cure. **J Clin Endocrinol Metab** 1994;78:131-7.
47. Veldman RG, Frolich M, Pincus SM, Veldhuis JD, Roelfsema F. Apparently complete restoration of normal daily adrenocorticotropin, cortisol, growth hormone, and prolactin secretory dynamics in adults with Cushing's disease after clinically successful transsphenoidal adenectomy. **J Clin Endocrinol Metab** 2000;85:4039-54.
48. Von Werder K, Hane S, Forsham PH. Suppression of the hypothalamo pituitary-adrenal axis and growth hormone release with dexamethasone. **Horm Metab Res** 1971;3:171-4.
49. Takeda R, Nakabayashi H, Usukura N, et al. Suppressive effect of glucocorticoid on arginine-induced growth hormone release in normal subjects. **Steroids Lipids Res** 1974;5:193-9.
50. Takahashi H, Bando H, Zhang C, Yamasaki R, Saito S. Mechanism of impaired growth hormone secretion in patients with Cushing's disease. **Acta Endocrinol (Copenh)** 1992;127:13-7.
51. Smals AEM, Pieters GFFM, Smals AGH, Benraad ThJ, Kloppeborg PWC. Human pancreatic growth hormone releasing hormone fails to stimulate human growth hormone both in Cushing's disease and in Cushing's syndrome to adrenocortical adenoma. **Clin Endocrinol (Oxf)** 1986;24:401-7.
52. Hotta M, Shibasaki T, Masuda A, Imaki T, Sugino N, Demura H, et al. Effect of human growth hormone-releasing hormone on GH secretion in Cushing's syndrome and non-endocrine disease patients treated with glucocorticoids. **Life Sci** 1988;42:979-84.
53. Leal-Cerro A, Pereira JL, Garcia-Luna PP, Astorga R, Cordido F, Casanueva FF, et al. Effect of enhancement of endogenous cholinergic tone with pyridostigmine on growth hormone (GH) responses to GH-releasing hormone in patients with Cushing's syndrome. **Clin Endocrinol (Oxf)** 1990;33:291-5.
54. Castro RC, Vieira JG, Chacra AR, Besser GM, Grossman AB, Lengyel AM. Pyridostigmine enhances, but does not normalise, the GH response to GH-releasing hormone in obese subjects. **Acta Endocrinol (Copenh)** 1990;122:385-90.
55. Giustina A, Girelli A, Alberti D, et al. Effects of pyridostigmine on spontaneous and growth hormone-releasing hormone stimulated growth hormone secretion in children on daily glucocorticoid therapy after liver transplantation. **Clin Endocrinol (Oxf)** 1991;35:491-8.
56. Borges MHS, Castro RC, Kater CE, Lengyel AMJ. Different effects of pyridostigmine on growth hormone (GH) response to GH-releasing hormone in endogenous and exogenous hypercortisolemic patients. **Braz J Med Biol Res** 1993;26:1191-200.
57. Leal-Cerro A, Pumar A, Villamil F, Astorga R, Dieguez C, Casanueva FF. Growth hormone releasing hormone priming increases growth hormone secretion in patients with Cushing's syndrome. **Clin Endocrinol (Oxf)** 1993;38:399-403.
58. Leal-Cerro A, Pumar A, Garcia-Garcia E, Dieguez C, Casanueva FF. Inhibition of growth hormone release after the combined administration of GHRH and GHRP-6 in patients with Cushing's syndrome. **Clin Endocrinol (Oxf)** 1994;41:649-54.
59. Goth MI, Lyons CE, Canny BJ, Thorner MO. Pituitary adenylate cyclase activating polypeptide, growth hormone (GH)-releasing peptide and GH-releasing hormone stimulate GH release through distinct pituitary receptors. **Endocrinology** 1992;130:939-44.
60. Bowers CY. On a peptidomimetic growth hormone-releasing peptide. **J Clin Endocrinol Metab** 1994;79:940-2.
61. Cordido F, Peñalva A, Dieguez C, Casanueva FF. Massive growth hormone discharge in obese subjects after the combined administration of GH-releasing hormone and GHRP-6: evidence for a marked somatotroph secretory capability in obesity. **J Clin Endocrinol Metab** 1993;76:819-23.
62. Bowers CY. Editorial: A new dimension on the induced release of growth hormone in obese subjects. **J Clin Endocrinol Metab** 1993;76:817-8.
63. Borges MHS, DiNinno FB, Lengyel AMJ. Different effects of growth hormone releasing peptide (GHRP-6) and GH-releasing hormone on GH release in endogenous and exogenous hypercortisolism. **Clin Endocrinol (Oxf)** 1997;46:713-8.
64. Leal-Cerro A, Jimenez LM, Astorga R, Fernandez-Lopez I, Dieguez C, Casanueva FF. Acute pharmacological reduction of plasma free fatty acids enhances the growth hormone (GH)-releasing hormone-mediated GH secretion in patients with Cushing's syndrome. **J Clin Endocrinol Metab** 1997;82:3165-73.
65. Casanueva FF, Villanueva L, Dieguez C, Diaz Y, Cabranes JA, Szoke B, et al. Free fatty acids block growth hormone (GH) releasing hormone-stimulated GH secretion in man directly at the pituitary. **J Clin Endocrinol Metab** 1987;65:634-42.

66. Perez FR, Camina JP, Zugaza JL, Lage M, Casabiell X, Casanueva FF. cis-FFA do not alter membrane depolarization but block  $Ca^{2+}$  influx and GH secretion in KCl-stimulated somatotroph cells. Suggestion for a direct cis-FFA perturbation of the  $Ca^{2+}$  channel opening. **Biochim Biophys Acta** 1997;23:1329:269-77.
67. Leal-Cerro A, Venegas E, Garcia-Pesquera F, Jimenez LM, Astorga R, Casanueva FF, et al. Enhanced growth hormone (GH) responsiveness to GH-releasing hormone after dietary restriction in patients with Cushing's syndrome. **Clin Endocrinol (Oxf)** 1998;48:117-21.
68. Ho KY, Veldhuis JD, Johnson ML, Furlanetto R, Evans WS, Alberti KG, et al. Fasting enhances growth hormone secretion and amplifies the complex rhythms of growth hormone secretion in man. **J Clin Invest** 1988;81:968-75.
69. Leal-Cerro A, Soto A, Martinez MA, et al. Effect of withdrawal of somatostatin plus growth hormone (GH)-releasing hormone as a stimulus of GH secretion in Cushing's syndrome. **Clin Endocrinol (Oxf)** 2002;57:745-9.
70. Clark RG, Robinson IC. Paradoxical growth-promoting effects induced by patterned infusions of somatostatin in female rats. **Endocrinology** 1988;122:2675-82.
71. Leal-Cerro A, Torres E, Soto A, et al. Ghrelin is no longer able to stimulate growth hormone secretion in patients with Cushing's syndrome but instead induces exaggerated corticotropin and cortisol responses. **Neuroendocrinology** 2002;76:390-6.
72. Kaji H, Kishimoto M, Kirimura T, et al. Hormonal regulation of the human ghrelin receptor gene transcription. **Bioch and Bioph Res Commun** 2001;284:660-6.
73. Giustina A, Romanelli G, Candrina R, Giustina G. Growth hormone deficiency in patients with idiopathic adrenocorticotropin deficiency resolves during glucocorticoid replacement. **J Clin Endocrinol Metab** 1989;68:120-4.
74. Giustina A, Bresciani E, Bossoni S, et al. Reciprocal relationship between the level of circulating cortisol and growth hormone secretion in response to growth hormone-releasing hormone in man: studies in patients with adrenal insufficiency. **J Clin Endocrinol Metab** 1994;79:1266-72.
75. Pinto AC, Silva MRD, Martins MR, Brunner E, Lengyel AMJ. Effects of short-term glucocorticoid deprivation on growth hormone (GH) response to GH-releasing peptide-6: studies in normal men and in patients with adrenal insufficiency. **J Clin Endocrinol Metab** 2000;85:1540-4.
76. Adamo M, Werner H, Farnsworth W, et al. Dexamethasone reduces steady state insulin-like growth factor I messenger ribonucleic acid levels in rat neuronal and glial cells in primary culture. **Endocrinology** 1988;123:2565-70.
77. Mehls O, Tonsshoff B, Kovacs G, et al. Interaction between glucocorticoids and growth hormone. **Acta Paediatr** 1993;388:77-82.
78. Gourmelen M, Girarg Francois, Binoux M. Serum somatomedin/insulin-like growth factor (IGF) and IGF carrier levels in patients with Cushing's syndrome or receiving glucocorticoid therapy. **J Clin Endocrinol Metab** 1982;54:885-92.
79. Bang P, Degerblad M, et al. Insulin-like growth factor (IGF) I and II and IGF binding protein (IGFBP) 1, 2 and 3 in seruma from patients with Cushing's syndrome. **Acta Endocrinol (Copenh)** 1993;128:397-404.
80. Miell JP, Taylor AM, Jones J, et al. The effects of dexamethasone treatment on immunoreactive and bioactive insulin-like growth factors (IGFs) and IGF-binding proteins in normal male volunteers. **J Endocrinology** 1993;136:525-33.
81. Borges MHS, Pinto ACAR, DiNinno FB, Camacho-Hubner C, Grossman A, Kater CE, et al. IGF-1 levels rise and GH response to GHRH decrease during long-term prednisone treatment in man. **J Endocrinol Invest** 1999;22:12-7.
82. Miell JP, Buchanan CR, et al. The evolution of changes in immunoreactive serum insulin-like growth factors (IGFs), IGF-binding proteins, circulating growth hormone (GH) and GH-binding protein as a result of short-term dexamethasone treatment. **J Endocrinology** 1994;142:547-54.
83. Veldhuis JD, Lizarralde G, Iranmanesh A. Divergent effects of short-term glucocorticoid excess on the gonadotropic and somatotrophic axes in normal men. **J Clin Endocrinol Metab** 1992;74:96-102.
84. Finamor FE, Lengyel AMJ. Dexamethasone does not increase IGF-1 and IGFBP-3 levels in man in the absence of endogenous GH. **J Endocrinol Invest** 2001;24:871-5.
85. Villafuerte BC, Koop BL, Pao CI, Phillips LS. Glucocorticoid regulation of insulin-like growth factor-binding protein-3. **Endocrinology** 1995;136:1928-33.
86. Prummel MF, Wiersinga WM, Oosting H, Endert E. The effect of long-term prednisone treatment on growth hormone and insulin-like growth factor-I. **J Endocrinol Invest** 1996;19:620-3.
87. Conover CA, Gavin DD, Lee PDK. Cortisol increases plasma insulin-like growth factor binding protein-1 in humans. **Acta Endocrinol (Copenh)** 1993;128:140-3.

#### Endereço para correspondência:

Ana Maria J. Lengyel  
 Disciplina de Endocrinologia  
 Universidade Federal de São Paulo  
 Rua Pedro de Toledo, 910  
 04039-002 São Paulo, SP  
 Fax: (011) 5574-8432