

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE  
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE  
DEPARTAMENTO DE MEDICINA**

**INGRID ALVES DA SILVA OLIVEIRA**

**RELAÇÃO CORTISOL / CORTISONA NA DEFICIÊNCIA ISOLADA  
DO HORMÔNIO DO CRESCIMENTO**

**ARACAJU**

**2013**

INGRID ALVES DA SILVA OLIVEIRA

**RELAÇÃO CORTISOL / CORTISONA NA DEFICIÊNCIA ISOLADA  
DO HORMÔNIO DO CRESCIMENTO**

Monografia apresentada ao Colegiado de Medicina da Universidade Federal de Sergipe, como requisito parcial para obtenção do título de bacharel em Medicina.

**Orientadora: Prof.<sup>a</sup> MSc. Elenilde Gomes Santos**

**ARACAJU**

**2013**

**INGRID ALVES DA SILVA OLIVEIRA**

**RELAÇÃO CORTISOL / CORTISONA NA DEFICIÊNCIA ISOLADA  
DO HORMÔNIO DO CRESCIMENTO**

Monografia apresentada ao Colegiado de Medicina da Universidade Federal de Sergipe, como requisito parcial para obtenção do título de bacharel em Medicina.

Aprovado em \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 2013.

---

Ingrid Alves da Silva Oliveira  
Autora

---

Prof.<sup>a</sup> MSc. Elenilde Gomes Santos  
Orientadora  
DME/CCBS/UFS

**ARACAJU**  
**2013**

**INGRID ALVES DA SILVA OLIVEIRA**

**RELAÇÃO CORTISOL / CORTISONA NA DEFICIÊNCIA ISOLADA  
DO HORMÔNIO DO CRESCIMENTO**

Monografia apresentada ao Colegiado de Medicina da Universidade Federal de Sergipe, como requisito parcial para obtenção do título de bacharel em Medicina.

Aprovado em \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 2013.

---

Examinador (a)  
Universidade Federal de Sergipe

*Porque melhor é a sabedoria do que os rubis;  
e tudo o que mais se deseja  
não se pode comparar com ela.*

*Provérbios 8:11*

## AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus pelo privilégio de ter chegado até aqui, por seu amor incondicional e seu cuidado para comigo ao longo desta jornada. Por Ele e para Ele sejam todas as coisas.

Aos meus pais, pela dedicação incansável e por serem sempre exemplos de humildade, determinação e fé.

À minha família e amigos por todo apoio, amor, carinho, motivação e por vibrarem a cada conquista.

À professora Elenilde pela dedicação, paciência e ensinamentos.

Aos anões de Itabaianinha por serem tão solícitos e receptivos.

A todos do grupo de pesquisa dos *Anões de Itabaianinha* por contribuírem com seus ensinamentos, pesquisas e artigos.

A todos que participaram direta e indiretamente para a finalização desta pesquisa.

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Distribuição dos dados gerais e antropométricos dos indivíduos deficientes de GH e controles .....	57
Tabela 2 - Distribuição dos dados laboratoriais dos indivíduos deficientes de GH e controles .....	58

## LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1: Comparação do cortisol sérico entre os grupos DGH e controle .....	59
Gráfico 2: Comparação da relação cortisol / cortisona (RelFE) entre os grupos DGH e controle .....	60

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>REVISÃO DA LITERATURA</b> .....	<b>10</b>
1.1	O HORMÔNIO DO CRESCIMENTO .....	10
1.2	A DEFICIÊNCIA DE GH .....	12
<b>1.2.1</b>	<b>Efeitos da Deficiência de GH</b> .....	<b>13</b>
1.3	A MUTAÇÃO DE ITABAIANINHA .....	15
1.4	EFEITOS DO GH SOBRE AS CONCENTRAÇÕES DE CORTISOL / CORTISONA .....	17
<b>1.4.1</b>	<b>Influência do GH, Cortisol e Cortisona sobre a Composição Corporal</b> .....	<b>20</b>
1.5	AÇÃO DO GH SOBRE O METABOLISMO .....	25
1.6	UTILIZAÇÃO DE MEDIDAS ANTROPOMÉTRICAS PARA A AVALIAÇÃO DO ACÚMULO DE GORDURA VISCERAL .....	28
	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	<b>30</b>
<b>2</b>	<b>NORMAS DE PUBLICAÇÃO DO ARTIGO</b> .....	<b>34</b>
2.1	INFORMAÇÕES GERAIS .....	34
2.2	INSTRUÇÕES PARA ARTIGO ORIGINAL .....	34
<b>2.2.1</b>	<b>Formato Geral</b> .....	<b>35</b>
<b>2.2.2</b>	<b>Página de Título</b> .....	<b>36</b>
<b>2.2.3</b>	<b>Resumos</b> .....	<b>36</b>
<b>2.2.4</b>	<b>Introdução</b> .....	<b>36</b>
<b>2.2.5</b>	<b>Materiais e Métodos</b> .....	<b>37</b>
<b>2.2.6</b>	<b>Resultados e Discussão</b> .....	<b>37</b>
<b>2.2.7</b>	<b>Autoria</b> .....	<b>37</b>
<b>2.2.8</b>	<b>Conflito de Interesses</b> .....	<b>38</b>
<b>2.2.9</b>	<b>Agradecimentos</b> .....	<b>38</b>
<b>2.2.10</b>	<b>Referências</b> .....	<b>38</b>
<b>2.2.11</b>	<b>Tabelas</b> .....	<b>39</b>
<b>2.2.12</b>	<b>Gráficos e Figuras</b> .....	<b>39</b>
<b>2.2.13</b>	<b>Fotografias</b> .....	<b>39</b>
<b>2.2.14</b>	<b>Unidades de Medida</b> .....	<b>40</b>

<b>2.2.15</b>	<b>Abreviaturas Padrão</b> .....	<b>40</b>
<b>2.2.16</b>	<b>Pacientes</b> .....	<b>40</b>
<b>2.2.17</b>	<b>Descrição Genética Molecular</b> .....	<b>41</b>
<b>2.2.18</b>	<b>Nomenclaturas</b> .....	<b>41</b>
<b>3</b>	<b>ARTIGO ORIGINAL</b> .....	<b>42</b>
	RESUMO .....	<b>43</b>
	ABSTRACT .....	<b>44</b>
	INTRODUÇÃO .....	<b>45</b>
	MATERIAIS E MÉTODOS .....	<b>48</b>
	RESULTADOS .....	<b>50</b>
	DISCUSSÃO .....	<b>51</b>
	REFERÊNCIAS .....	<b>55</b>

## 1 REVISÃO DA LITERATURA

### 1.1 O HORMÔNIO DO CRESCIMENTO

O hormônio do crescimento humano (GH) é uma proteína produzida como uma só corrente de 191 aminoácidos, com um peso molecular de 22 kd, que é secretada pelos somatotrofos da adenohipófise. A secreção de GH tem padrão pulsátil, que reflete a ação do hormônio liberador do hormônio do crescimento (GHRH) e da somatostatina (fator inibidor da liberação de somatotrofina), dois peptídeos hipotalâmicos regulatórios (REITER; ROSENFELD, 2010).

A amplitude dos picos de GH é determinada pela quantidade de GHRH liberada, sendo que a frequência e a duração desses picos são reguladas pela somatostatina. A secreção pulsátil de GH é o resultado de uma redução simultânea na liberação de somatostatina hipotalâmica e aumento na liberação de GHRH. Uma depressão na secreção de GH ocorre quando a somatostatina é liberada assim que a atividade do GHRH é diminuída (REITER; ROSENFELD, 2010; GOLDMAN; AUSIELLO, 2005).

No homem, o GH é secretado episodicamente a partir da glândula pituitária com um forte aumento no início do sono de ondas lentas e episódios de secreção menos evidentes poucas horas após as refeições (MOLLER; JORGENSEN, 2009).

O principal eixo hormonal envolvido na regulação do crescimento é o denominado eixo somatotrófico ou, eixo hormônio do crescimento - sistema de fatores de crescimento insulina-símile (*insulin-like growth factor*, IGF) (eixo GH-IGF). Este eixo constitui a via final mediante a qual a maioria dos fatores que atuam no processo de crescimento exerce sua ação (SOUZA, et al., 2004; REITER; ROSENFELD, 2010; MELMED, 2002).

A ghrelina, um terceiro regulador do eixo além do GHRH e da somatostatina, é um peptídeo produzido no estômago e no hipotálamo com capacidade estimuladora do GH através da ligação dos receptores GHS-R (*Growth hormone secretagogues receptor*) nos somatotrofos. Estudos *in vivo* mostraram que sua administração é capaz de liberar GH de modo potente. A ghrelina também pode

estar envolvida na regulação da ingestão de alimentos (SOUZA, et al., 2004; ARVAT et al., 2001; THORNER et al., 1992; WAJNRAJCH et al., 2000).

Além desses, fatores periféricos complexos como hormônios tireoidianos, glicocorticoides e esteroides gonadais também atuam na regulação secretória do GH. Os hormônios tireoidianos parecem agir como fatores permissivos necessários para a função secretória do somatotrofos. Os glicocorticoides estimulam, agudamente, a secreção de GH (base para o teste de estímulo com a dexametasona), e cronicamente, inibem sua secreção. Os estrogênios exógenos, por sua vez, inibem a secreção de somatostatina, levando ao aumento da secreção de GH (BURMAN et al., 1995).

O GH, após ser secretado, circula no sangue na forma livre ou encontra-se ligado com alta afinidade à proteína GHBP (*GH binding protein*), cuja estrutura química é homóloga à porção extracelular do receptor do GH (GH-R). Essa porção, ancorada na membrana celular, sofre ação de uma protease surgindo a GHBP circulante (BOGUSZEWSKI, 2001; GREENSPAN; STREWLWER, 1997).

O GH liga-se ao seu receptor e, sobretudo no fígado, gera o fator de crescimento semelhante à insulina (IGF-I). A atuação direta ou indireta do GH nos tecidos-alvos é através deste fator também conhecido como somatomedina. O IGF-I liga-se no plasma a um conjunto de seis proteínas transportadoras, as *IGF binding proteins* (IGFBP 1-6) e produz seus efeitos biológicos ligando-se a receptores específicos em tecidos, inclusive na hipófise, onde influencia a secreção de GH, através do mecanismo de retroalimentação. Com a mais importante delas, a IGFB-3, e a subunidade ácido lábil (ALS), forma o complexo ternário (CT), que serve como um reservatório circulante de IGF-I, evitando sua degradação e apresentando o IGF-I ao seu receptor. O sistema é complementado por um sistema de proteases que degradam as IGFBP. (MARTINS; ABUCHAM, 2008; PHILIPS, et al., 1981).

Apesar de muitos efeitos do GH serem mediados por IGF-I, o GH também exerce alguns efeitos diretos e eventualmente opostos ao do IGF-I, em especial no metabolismo dos carboidratos. Os receptores de GH estão presentes virtualmente em todos os tecidos. Em humanos, níveis elevados de expressão de RNAm do receptor de GH foram demonstrados no fígado, no tecido adiposo, nos músculos e nos rins. Assim, além da ação por IGF, o GH exerce sua ação através de um receptor específico, o GH-R. A clivagem da porção extracelular do GH-R origina uma proteína com alta afinidade e especificidade para o GH, mas com baixa capacidade

de ligação, denominada GHBP (MARTINS; ABUCHAM, 2008; THORNER et al., 1992).

O estado nutricional e o aporte proteico-calórico também desempenham papel relevante, na produção de IGF-I principalmente nos primeiros anos de vida. A concentração de IGF-I, 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. A secreção de GH é máxima no meio da puberdade, que é acompanhado por circulação muito elevada dos níveis de IGF-I (BURMAN et al., 1995; GIUSTINA; VELDHUIS, 1998; THORNER et al., 1992; MOLLER; JORGENSEN, 2009).

O hormônio do crescimento é essencial para o crescimento normal durante a infância e adolescência. No entanto, a deficiência de GH na infância não é apenas associada à baixa estatura grave, mas também com alterações na composição corporal: redução da densidade mineral óssea, redução da massa de tecido magro e aumento da massa gorda (BARRETTO et al., 1999).

#### 1.4A DEFICIÊNCIA DE GH

A Deficiência de GH (DGH) é classificada em esporádica ou familiar. A do tipo esporádica é dividida em causas congênitas, adquiridas, variantes e idiopáticas. No caso da DGH familiar, ela é dividida em deficiência de GH isolada (DIGH) ou associada a déficit de múltiplos hormônios hipofisários (SALVATORI et al., 1999, 2001; PHILIPS et al., 1981).

A importância da DGH em adultos se tornou aparente no fim da década de 80, quando estudos clínicos pioneiros demonstraram os efeitos benéficos da sua reposição (SPINA et al., 2002).

A DIGH como causa de baixa estatura é estimada em 1/3.480 a 1/10 mil nascidos vivos. As anormalidades anatômicas são encontradas em apenas 12% destes pacientes, sugerindo fortemente causas genéticas que expliquem a DIGH. A incidência de DIGH familiar é controversa e estimada em 5% a 30% dos casos (MARTINELLI; AGUIAR-OLIVEIRA, 2005).

As causas genéticas mais frequentes de DIGH são mutações no gene do GH (GH1) ou no gene do receptor do GHRH (GHRH-R) (MARTINELLI; AGUIAR-OLIVEIRA, 2005).

A DIGH compreende quatro formas de acordo com o grau de deficiência de GH e o modo de herança (MARTINELLI; AGUIAR-OLIVEIRA, 2005):

- Tipo IA: herança autossômica recessiva, com níveis séricos de ausentes de GH. Os pacientes desenvolvem anticorpos anti-GH com o uso da terapia com GH. Deve-se a grandes deleções no gene GH1.
- Tipo IB: forma mais frequente de DIGH, herança autossômica recessiva, com níveis de GH muito diminuídos. Os pacientes respondem bem à terapia com GH. Deve-se a mutações nos genes do GH1 ou do GHRH-R. Corresponde ao tipo encontrado em Itabaianinha.
- Tipo II: herança autossômica dominante (perda do éxon 3 do GH1), com níveis séricos de GH muito diminuídos. Os pacientes respondem bem à terapia com GH.
- Tipo III: forma mais rara de DIGH, com herança ligada ao X, associada algumas vezes à agamaglobulinemia.

Após o reconhecimento da síndrome de DIGH surgiu a suspeita de que esses pacientes apresentassem um aumento na incidência de doenças cardiovasculares e mais recentemente, aumento na mortalidade por doença cerebrovascular. Esses achados evidenciam a similaridade entre a síndrome de DGH em adultos e a síndrome plurimetabólica, que se caracteriza por uma constelação de sinais e sintomas clínicos, principalmente obesidade do tipo abdominal-visceral e resistência insulínica, associada a um elevado risco cardiovascular (SPINA et al., 2002).

### **1.2.1 Efeitos da Deficiência de GH**

Na clínica, a DGH deve ser considerada um dos tipos de deficiência de IGF-I, sendo que esta deve ser o referencial básico na avaliação das causas de baixa estatura (SOUZA, et al., 2004).

A DGH no adulto leva à alteração da composição corpórea, à redução do volume líquido extracelular, diminuição da densidade óssea, comprometimento do bem-estar psicológico, diminuição da função renal, da taxa metabólica basal e da capacidade de exercício, aumento da resistência à insulina e dos fatores de risco cardiovascular e à alterações da estrutura e função cardíaca (JALLAD; BRONSTEIN, 2008). Na criança, a DGH leva à baixa estatura severa, se não diagnosticada e tratada adequadamente.

As alterações características da DGH na composição corporal incluem redução acentuada da quantidade de massa magra (kg) e aumento do percentual de gordura com depósito predominante no abdome (OLIVEIRA et al, 2008; BARRETTO et al.,1999).

Deficiência de GH, em adultos, está associada com o aumento da gordura corporal e é acompanhado por um aumento das concentrações séricas de leptina em crianças (BARRETTO et al.,1999).

Crianças com DGH são relativamente obesas e a diminuição do tecido adiposo é uma das primeiras modificações percebidas com a reposição hormonal (SPINA et al., 2002).

Os níveis de leptina são mais elevados inclusive em crianças e foi encontrado impacto significativo de deficiência de GH em concentrações de leptina independente da composição corporal (SOUZA, et al., 2004; BARRETTO et al.,1999).

Nos aspectos metabólicos são encontrados aumento de colesterol total e LDL (em crianças e adultos), efeito eventualmente associado à redução da expressão dos receptores hepáticos para o colesterol LDL. Não há redução do colesterol HDL, nem diferenças nos níveis de triglicérides entre os indivíduos com DGH de Itabaianinha e os controles da mesma região, embora Gleeson et al. tenham encontrado nível elevado de triglicérides nestes indivíduos. Há redução de insulina e do índice de resistência à insulina (HOMA), acompanhados de aumento da proteína c reativa de alta sensibilidade (SOUZA, et al., 2004; OLIVEIRA et al., 2008; BARRETO-FILHO et al., 2002; GLEESON et al., 2007).

Quanto aos níveis pressóricos há elevação da pressão arterial sistólica nos adultos, embora sem evidências de aterosclerose precoce e sem sinais de remodelamento cardíaco à ecocardiografia (SOUZA, et al., 2004; OLIVEIRA et al., 2008).

## 1.5A MUTAÇÃO DE ITABAIANINHA

Na cidade de Itabaianinha, município do estado de Sergipe no nordeste brasileiro, foi identificada uma longa linhagem com aproximadamente 100 indivíduos de mais de sete gerações com deficiência isolada severa de GH, de herança autossômica recessiva. Todos estes sujeitos têm níveis de GH e IGF-1 muito baixos (deficiência de GH tipo IB), por causa da mutação homozigótica c.57+1 G→A no gene do receptor do hormônio liberador do GH (GHRH-R), resultando em baixa estatura grave, com altura variando no adulto entre 107-136 cm (-9,6 a -5,2 DP abaixo do normal) (OLIVEIRA et al., 2008).

As mutações no GHRH-R definiram um modelo de resistência ao GHRH, causando uma deficiência genética isolada e grave do GH, cuja expressão fenotípica completa só pode ser estabelecida em Itabaianinha pelo grande número de indivíduos de várias gerações envolvidos (SOUZA, et al., 2004).

A mutação citada foi a segunda descrita no gene do GHRH-R. Os chamados *anões de Itabaianinha* são homozigóticos para uma mutação tipo *splicing* no início do intron 1 do gene do receptor do GHRH, com uma substituição de uma Guanina por Adenina, a qual impede a formação do RNA mensageiro do GHRH-R, abolindo completamente sua expressão (SOUZA, et al., 2004).

O GHRH-R é um receptor acoplado à proteína G e possui um domínio N terminal extracelular, sete hélices intramembrânicas e uma extremidade C intracelular. A ligação do GHRH ao GHRH-R na superfície dos somatotrofos leva ao aumento da atividade da adenilciclase, síntese do AMPc, ativação da via da proteína cinase A, causando proliferação celular e secreção de GH. Como o GHRH é importante para o desenvolvimento dos somatotrofos hipofisários, os indivíduos homozigóticos para esta mutação apresentam uma hipoplasia da pituitária anterior pela acentuada redução dos mesmos (SOUZA, et al., 2004).

A comunidade de Itabaianinha talvez se constitua na única oportunidade de se averiguar as consequências da deficiência isolada, grave e vitalícia do hormônio de crescimento, por ser um modelo homogêneo. Por isso permite estudar a ação deste hormônio sobre o crescimento linear, suas ações anabólicas, como o aumento da massa muscular, e sua interação com vários reguladores metabólicos (glicose, aminoácidos, ácidos graxos livres) e hormônios como leptina, ghrelina e cortisol,

importantes para o estabelecimento adequado do crescimento e composição corporal dos indivíduos (SOUZA, et al., 2004; OLIVEIRA et al., 2008).

No modelo de resistência ao GHRH, provocado pela mutação (c.57+1 G→A) no GHRH-R, os indivíduos afetados não respondem ao estímulo agudo ou crônico com GHRH, nem aos testes com Hipoglicemia Insulínica, Clonidina e ao estímulo com GRP-2, que atua à semelhança da ghrelina sobre os receptores GHS-R (SOUZA, et al., 2004).

Vários componentes do eixo GH-IGFs (IGF-I, IGF-II, IGFBP-3 e ALS) são gravemente diminuídos na DIGH de Itabaianinha. A dosagem de IGF-I apresentou um elevado poder diagnóstico nas crianças, jovens e idosos. Em adultos com menos de 50 anos, ela foi suplantada pela dosagem da ALS livre (SOUZA, et al., 2004).

A DIGH observada em Itabaianinha provoca importantes modificações metabólicas e na composição corporal (SOUZA, et al., 2004). Um aspecto fundamental deste modelo de DIGH é a alteração da composição corporal que inclui redução acentuada da quantidade de massa magra (kg), aumento na relação cintura quadril e aumento do percentual de gordura com depósito predominante no abdome. Já na infância apresentam uma redução da massa magra, que persiste na puberdade e na fase adulta. O percentual da massa gorda é maior em todas as idades, assim como o predomínio da gordura abdominal (SOUZA, et al., 2004; SPINA et al., 2002; OLIVEIRA et al., 2008; BARRETO-FILHO et al., 2002; BARRETTO et al., 1999; GLEESON et al., 2007).

São ainda características da DIGH observada em Itabaianinha: IMC normal em crianças e sobrepeso em 1/5 dos adultos; puberdade discretamente atrasada; fertilidade e longevidade normais; qualidade de vida satisfatória; níveis bastante baixos de IGF-I, IGF-II, ALS e IGFBP-3; ausência de resposta do GH a testes de estímulo; demais hormônios hipofisários normais; TSH moderadamente elevados nos jovens; massa ventricular esquerda reduzida; hipoplasia da adenohipófise na RNM; secreção ampliada de cortisol (SOUZA, et al., 2004).

## 1.6 EFEITOS DO GH SOBRE AS CONCENTRAÇÕES DE CORTISOL / CORTISONA

As concentrações de cortisol circulante são reguladas por um equilíbrio entre a secreção e o metabolismo. O metabolismo de cortisol é efetuado principalmente no fígado por uma série de hidroxilases, redutases e hidroxisteroides desidrogenases que resultam na redução progressiva do anel A, com a excreção urinária de metabólitos conjugados polares, principalmente tetrahydrocortisol (THF). A principal enzima envolvida neste metabolismo é a 11 $\beta$ -hidroxisteroide desidrogenase (11 $\beta$ -HSD), que interconverte cortisol hormonalmente ativo (F) e cortisona inativa (E) (STEWART et al., 2001).

Duas isoenzimas de 11 $\beta$ -HSD com características cinéticas e padrões de expressão tecidual distintos, foram caracterizadas: a 11 $\beta$ -HSD tipo 1 (11 $\beta$ -HSD1) e a 11 $\beta$ -HSD tipo 2 (11 $\beta$ -HSD2). A tipo 1 ativa o cortisol, enquanto a tipo 2 inativa o cortisol. Ambas são capazes de regular as concentrações do cortisol no tecido independente de concentrações circulantes de cortisol (STEWART et al., 2001; MARTINS; ABUCHAM, 2008).

A 11 $\beta$ -HSD1 está presente principalmente no fígado, no tecido adiposo, nas gônadas e tecido nervoso central, onde serve para facilitar a ação do hormônio glicocorticoide, enquanto a 11 $\beta$ -HSD2 encontra-se principalmente nos túbulos renais e no cólon (STEWART et al., 2001; MARTINS; ABUCHAM, 2008).

Na fisiologia normal, a 11 $\beta$ -HSD2 desempenha um papel crucial em conferir especificidade sobre o receptor de mineralocorticoide (MR). *In vitro*, o MR tem uma afinidade semelhante para cortisol e aldosterona: a 11 $\beta$ -HSD2 inativa cortisol em cortisona em células epiteliais renais, do cólon, da saliva e pele expressando o MR, garantindo que a aldosterona ocupe o receptor (STEWART et al., 2001).

Devido à predominância da expressão renal de 11 $\beta$ -HSD2, a relação de cortisol livre urinário / cortisona livre urinária tem demonstrado ser um marcador sensível *in vivo* de atividade desta isoenzima. A relação urinária THF (tetrahydrocortisol) / THE (tetrahydrocortisona), no contexto de uma relação normal cortisol livre urinário / cortisona livre urinária (UFF/UFE) poderia ser tomada para refletir a atividade da enzima 11 $\beta$ -HSD1 (STEWART et al., 2001).

No fígado a isoenzima 11 $\beta$ -HSD1 regula a gliconeogênese mediada por glicocorticoides. No tecido adiposo, a expressão da 11 $\beta$ -HSD1 é maior no omento em comparação com sítios locais subcutâneos onde regula a diferenciação de adipócitos induzida por glicocorticoides. A enzima também é expressa em osteoblastos humanos, em que se acredita que pode mediar os efeitos estabelecidos pelo glicocorticoide na remodelação óssea (STEWART et al., 2001).

A alteração na expressão destas isoenzimas 11 $\beta$ -HSD nos tecidos periféricos modifica a ação corticoide: perda de atividade 11 $\beta$ -HSD2 no rim resulta em cortisol induzindo excesso de mineralocorticoide e perda da atividade hepática da 11 $\beta$ -HSD1 melhora a sensibilidade à insulina através de uma redução na gliconeogênese induzida por cortisol e na produção de glicose hepática. Por outro lado, a superexpressão de 11 $\beta$ -HSD1 no tecido adiposo omental pode estimular a diferenciação de adipócitos induzida por glicocorticoides, que pode levar a obesidade central (STEWART et al., 2001).

Avaliada pela relação cortisol livre urinário / cortisona livre urinária e endossada através de estudos *in vitro*, nem o GH nem o IGF1 afetam a atividade da 11 $\beta$ -HSD2 (STEWART et al., 2001).

Pacientes com deficiência de GH no contexto do hipopituitarismo demonstram um aumento da relação de metabolito de cortisol / cortisona e redução na circulação de concentrações de cortisol em pacientes em substituição da hidrocortisona. Estes pacientes têm muitas características clínicas em comum com pacientes com a síndrome de Cushing, nomeadamente a obesidade visceral, a resistência à insulina, a osteoporose e o aumento da mortalidade vascular. O tratamento com reposição de GH baixa dose reverte essas anormalidades. A hipótese foi de que muitas destas características podem ser explicadas por um efeito do GH na isoenzima 11 $\beta$ -HSD (STEWART et al., 2001; MARTINS; ABUCHAM, 2008).

Pacientes com acromegalia mostram uma redução nos metabólitos hepáticos do cortisol / cortisona que retornam ao valor normal quando as concentrações de GH são normalizadas (STEWART et al., 2001).

Em hipopituitarismo não tratado, a atividade da 11 $\beta$ -HSD1 é aumentada, principalmente em tecidos periféricos, nomeadamente, fígado, tecido adiposo e osso, o que pode contribuir para a resistência à insulina, osteoporose e obesidade central observada nesta condição através de uma maior conversão de cortisona em cortisol (STEWART et al., 2001).

Vários estudos demonstraram que a administração de GH acelera o metabolismo do cortisol. Em pacientes com deficiência combinada de GH e ACTH, a reposição de GH induz a diminuição significativa da expressão de RNAm de 11 $\beta$ -HSD1 e aumento da expressão de 11 $\beta$ -HSD2 em tecido adiposo subcutâneo (MARTINS; ABUCHAM, 2008).

Estes dados clínicos sugerem que o GH (e/ou IGF-I) inibe a 11 $\beta$ -HSD1 (isto é, a conversão de E a F). Paralelamente os estudos *in vitro* sugerem que o IGF-I e não o GH, inibe a 11 $\beta$ -HSD1. Estes resultados têm implicações clínicas importantes. Em primeiro lugar, o aumento no metabolismo do cortisol mediado pelo GH (via redução da conversão de E a F) pode precipitar insuficiência adrenal em pacientes com hipopituitarismo com deficiência parcial de hormônio adrenocorticotrófico no início da terapia com GH. Em segundo lugar, muitas das características fenotípicas do hipopituitarismo, podem ser explicadas por uma alteração na atividade da 11 $\beta$ -HSD1: deficiência de GH aumenta eficazmente a ação de cortisol em tecidos-alvo-chave, incluindo fígado e no tecido adiposo, resistência à insulina e promove a adiposidade visceral. Em terceiro lugar, os efeitos benéficos relatados de GH sobre fatores de risco cardiovascular em pacientes com hipopituitarismo podem ser um efeito indireto através de alterações no metabolismo do cortisol. Finalmente, a modulação GH/IGF-I no metabolismo do cortisol pode sustentar a patogênese de doenças comuns, tais como a obesidade central, e osteoporose idiopática (STEWART et al., 2001).

Alguns dos efeitos deletérios da DGH e, inversamente, os efeitos benéficos da terapêutica com GH podem não refletir uma função primária do GH (ou IGF-I), mas pode ser secundária a ação de tecidos alterados pelo cortisol (STEWART et al., 2001).

Resistência à insulina e obesidade central são características estabelecidas de DGH, e foram apresentadas como principais fatores de risco cardiovascular da doença. Tratamento com GH, inibindo a atividade 11 $\beta$ -HSD1, inverte estas mudanças e esta ação indireta, ao invés de direta, pode explicar alguns dos efeitos benéficos do GH (STEWART et al., 2001).

A 11 $\beta$ -HSD1, pelo menos no osso e no tecido adiposo omental também é induzida por glicocorticoides e doses excessivas de terapia de substituição de glicocorticoides pode exacerbar este fenótipo (STEWART et al., 2001).

### 1.4.1 Influência do GH, Cortisol e Cortisona sobre a Composição Corporal

A composição corporal se desenvolve de forma dramática no útero e através da infância, puberdade e idade adulta e parece ser condicional em eventos iniciais de desenvolvimento (VELDHUIS et al., 2005).

Na determinação da massa gordurosa de um indivíduo têm papel dominante os hormônios esteroides sexuais, GH, insulina, glicocorticoides e agonistas adrenérgicos  $\beta$ -3 (VELDHUIS et al., 2005).

Estados de mono e deficiência bi hormonal ressaltam a interação inferida entre peptídeos somatotrópicos e esteroides sexuais gonadais em direção à composição corporal de adultos e maturação sexual. Por exemplo, no ser humano, camundongo e rato, deficiência isolada de GH diminui a produção das principais proteínas hepáticas dependentes de GH, isto é, IGF-I, IGFBP-3, a ALS, e de IGFBP-5, e retarda a iniciação de desenvolvimento sexual. Em particular, a privação de GH e IGF-I: 1) atrasa o início da puberdade oportuna (em todas as espécies estudadas), 2) atrasa o ritmo de maturação puberal (todas as espécies), 3) atenua o crescimento fático (humana), e 4) reduz o tamanho testicular adulto (roedor) e 5) prejudica a motilidade espermática (camundongo), mas 6) não anula a fertilidade do indivíduo maduro (todas as espécies) (VELDHUIS et al., 2005).

A tese corolário é que a topografia da gordura é controlada pela expressão regionalizada e atividade de enzimas de esteroides sexuais no metabolismo, fatores de crescimento e receptores cognatos. Por exemplo, os receptores de estradiol predominam em gordura mamária e gluteofemoral, enquanto os receptores de andrógenos são mais abundantes na gordura intra-abdominal (omental). Ao nível das células-alvo, GH, beta-3-agonistas adrenérgicos e testosterona induzem uma maior lipólise de gordura visceral do que do tecido adiposo subcutâneo. Em contraste, a insulina e o cortisol estimulam a lipogênese em diversos depósitos de gordura (VELDHUIS et al., 2005).

GH aumenta a lipólise agudamente (dentro de minutos), e diminui adiposidade à curto prazo (dias ou meses), em crianças e adultos. Estrogênio induz resistência parcial de tecido adiposo ao GH, por isso o efeito lipolítico de corpo inteiro de uma determinada dose de GH é atenuada em mulheres jovens repletas de estrogênio ou em comparação com as mulheres estrogênio-insuficientes pós-

menopausa e homens andrógeno-suficientes. O estradiol sinaliza *down regulation* de GH in vitro através da indução da expressão celular do sinal de feedback negativo, supressor de sinalização de citocinas (VELDHUIS et al., 2005).

O GH induz a rápida perda de gordura, devido à estimulação da lipólise e antagonismo recíproco das ações lipogênicas da insulina. Embora a redução inicial da massa de tecido adiposo persista durante a reposição contínua de GH em pacientes hipossomatotróficos, a taxa de diminuição na massa gorda diminui ao longo do tempo. A base para evidentes *down regulations* da resposta de células de gordura para a ação lipolítica do GH não é bem definida (VELDHUIS et al., 2005).

O desenvolvimento da composição corporal anormal é uma característica relativamente tardia (ocorrendo durante a puberdade) nas DGH grave não tratadas e, portanto, melhoras significativas com GHRT na composição corporal só podem ser vistas no final do crescimento ou de GHRT continuada durante o período de transição da adolescência para a idade adulta jovem. Assim, o papel de GHRT na melhoria da composição corporal é mais importante para o final do crescimento e durante o período de transição da adolescência para a idade adulta e não por toda a infância (GLEESON et al., 2007).

Terapia de reposição de GH no adulto inicialmente eleva (dias ou semanas) e, em seguida, suprime (meses a anos) concentrações de insulina e leptina. O papel lipolítico fundamental do GH está indicado em um modelo murino transgenicamente forçado de depleção pós-natal das concentrações de IGF-I derivado do fígado. Neste contexto experimental, hipersecreção de GH reduz a gordura corporal total, em face de concentrações elevadas de leptina e insulina. Silenciamento gênico de IGF-I hepático também prejudica a sensibilidade do músculo à insulina e estimula a gliconeogênese hepática (VELDHUIS et al., 2005).

O eixo hipotálamo-hipófise-adrenal apresenta-se hiperresponsivo nos indivíduos obesos, particularmente naqueles com distribuição central de gordura. Observa-se resposta aumentada do cortisol a estímulo com ACTH (hormônio adrenocorticotrófico), CRH (hormônio liberador da corticotrofina) e refeição mista. Há maior frequência na liberação dos pulsos de ACTH, com menor amplitude de pulso, mas o nível basal é normal (LORDELO et al., 2007).

Pasquali e cols. (1993, apud LORDELO et al., 2007) demonstraram que mulheres com obesidade central apresentaram um aumento significativo de cortisol

e ACTH após estímulo com CRH em relação a controles não obesas, ou mulheres com obesidade periférica.

Estudo sobre a farmacocinética de cortisol na obesidade, realizado por Lottenberg e cols., em 1998, demonstrou que o *clearance* metabólico de cortisol apresentava forte correlação com a quantidade de gordura abdominal. Portanto, quanto maior a quantidade de gordura visceral, maior o *clearance* metabólico de cortisol, resultando em redução dos seus níveis plasmáticos, e maior estímulo do eixo HHA. Conseqüentemente, o cortisol sérico basal é normal. A diminuição da globulina ligadora de corticosteroides e a alta densidade de receptores de glicocorticoides (GC) periféricos são alterações que favorecem a metabolização do cortisol (LORDELO et al., 2007).

Apesar de não haver hipercortisolismo bioquímico, o hipercortisolismo funcional presente na obesidade abdominal poderia contribuir para a síndrome metabólica, cujas características se assemelham em muito às manifestações da síndrome de Cushing.

Nível reduzido de GH e baixa resposta de GH a estímulos são características da obesidade. Em modelos animais de obesidade genética, o número de células somatotróficas é reduzido na hipófise. Em humanos, constata-se diminuição do número de pulsos de GH e maior depuração. Apesar do prejuízo na liberação de GH, não há déficit absoluto na produção (LORDELO et al., 2007).

Há evidências de maior sensibilidade da ação do GH, tais como maior nível de GHBP (e conseqüentemente de receptores de GH) e o achado de que administração de baixas doses de rhGH tem efeito estimulatório na produção de IGF1 maior em obesos do que em indivíduos de peso normal. Além disso, a redução do peso após cirurgia bariátrica acarreta elevação marcante de parâmetros do perfil de secreção de 24 horas de GH (ritmo) em obesos grau III sem alteração do nível de ghrelina, sugerindo um papel limitado desta na regulação fisiológica do eixo somatotrófico. Essas alterações periféricas nos níveis de IGF1 e IGFBP1 poderiam ser as alterações primárias, levando secundariamente a redução da secreção de GH (LORDELO et al., 2007).

A baixa concentração de GH na obesidade visceral levou à administração deste hormônio em indivíduos obesos, devido aos seus efeitos lipolítico e anabólico-proteico, além do possível efeito do GH associado a uma redução de gordura visceral. Entretanto, em uma meta-análise de 16 estudos publicados sobre a

administração de GH em obesos com distribuição predominantemente visceral de gordura, não se encontraram evidências para benefícios metabólicos da administração de GH na obesidade na ausência de deficiência de GH verdadeira. A maior parte dos estudos relataram efeitos negativos do GH no metabolismo de glicose, como a piora da resistência insulínica induzida pelo GH, além de diversos efeitos colaterais, como retenção hídrica, artralguas e síndrome do túnel do carpo. Portanto, o uso exógeno de GH com objetivo de perda de peso não é recomendado, uma vez que sua eficácia e segurança em longo prazo ainda não foram comprovadas, soma-se ainda o fato de que a perda de peso pode restaurar a secreção normal de GH (LORDELO et al., 2007).

A obesidade é um estado bem conhecido na DGH. A secreção de GH em indivíduos obesos é diminuída em comparação com os controles magros tanto basal como em resposta a estímulo. Foram relatadas correlações inversas entre a secreção de GH e massa de gordura intra-abdominal (STEWART et al., 2001).

Pacientes obesos têm uma maior depuração metabólica da taxa de cortisol e um aumento secundário na secreção de ACTH-cortisol. Estudos recentes têm demonstrado que este aumento no clearance de F em obesos parece ser secundário a inibição da  $11\beta$ -HSD1 no fígado, tal como refletido por uma redução na relação THF/THE e alterações na geração do cortisol circulante na sequência de uma dose oral de acetato de cortisona. Essa mudança no set-point de conversão de E para F para E, aumenta a liberação de cortisol e provoca estimulação compensatória do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HAA) para manter os níveis de cortisol circulantes normais (STEWART et al., 2001).

A maioria dos estudos relatam concentrações normais ou levemente reduzidas de cortisol circulante em indivíduos obesos. Enquanto GH, provavelmente atuando através de IGF-I, inibe  $11\beta$ -HSD1, a DGH observada na obesidade pode aumentar em vez de diminuir a atividade  $11\beta$ -HSD1. Assim o aumento da expressão de  $11\beta$ -HSD1 no tecido adiposo omental iria promover a adiposidade central, e a expressão reduzida no fígado explicaria as manifestações clínicas da atividade da  $11\beta$ -HSD1 relatados na obesidade (STEWART et al., 2001).

Marin e cols. (2003, apud MATOS et al, 2003) encontraram que o cortisol urinário correlacionava-se diretamente com a relação cintura-quadril ou com o diâmetro sagital, medidas clínicas da centralização de gordura corporal. Além disso, quando submetidos a testes de estresse intelectual (testes matemáticos, quebra

cabeças, etc), o cortisol plasmático aumentava em relação direta com o diâmetro sagital. Estes dados sugerem que há uma sensibilidade aumentada do eixo HAA nos pacientes com obesidade central.

A hiperatividade do eixo HHA na obesidade central poderia estar associada a um aumento do volume das glândulas adrenais. Assim, um estudo com 52 mulheres com diferentes graus de corpulência, submetendo-as a estudo com tomografia computadorizada para medir a gordura visceral e o volume das adrenais, encontrou uma correlação significativa entre a RC/Q e o volume das adrenais. Mais importante, o teor de gordura visceral também se relacionou diretamente com o volume das adrenais, embora no limite da significância ( $r= 0,228$ ;  $p= 0,05$ ), e estes dados demonstraram que a obesidade central-visceral relaciona-se a um aumento da atividade do eixo HHA e a uma diminuição da sua supressibilidade. Esta hiperatividade parece se expressar anatomicamente por um aumento do volume das adrenais em pacientes com obesidade visceral e com SM (MATOS et al., 2003).

Mais estudos são necessários, mas a inibição da expressão da  $11\beta$ -HSD1 dentro do tecido adiposo omental pode oferecer uma via de tratamento para a obesidade central. GH tem sido utilizado como um tratamento para a obesidade em uma variedade de estudos clínicos, quer isoladamente, ou em combinação com a restrição calórica, numa tentativa para minimizar a redução da massa magra que muitas vezes acompanha a perda de gordura por meio de restrição de ingestão calórica. Muitos desfechos clínicos foram avaliados, incluindo a composição corporal, pressão arterial, perfil lipídico e marcadores de lipólise. Pequena mas significativa melhoria em todos estes parâmetros tem sido relatada. No entanto, as doses utilizadas foram relativamente grandes e, como consequência, a incidência de efeitos colaterais é relativamente elevada (STEWART et al., 2001).

Estudos com ratos Zucker obesos, resistentes à leptina, demonstraram aumento da atividade da  $11\beta$ -HSD-1 no tecido adiposo omental, acarretando uma maior geração de glicocorticoide local, e conseqüentemente maior ativação de seu receptor, promovendo obesidade (LORDELO et al., 2007).

Um dos estudos de maior relevância sobre a participação da  $11\beta$ -HSD-1 na obesidade foi o de Masuzaki e cols., em 2001. Neste estudo, os autores desenvolveram um modelo transgênico de ratos com superexpressão de  $11\beta$ -HSD-1 exclusivamente no tecido adiposo. Os animais transgênicos apresentavam níveis séricos de corticosterona (equivalente ao cortisol em humanos) semelhantes aos

animais não transgênicos, porém os níveis de corticosterona no tecido adiposo eram significativamente aumentados. Os ratos com hiperexpressão da 11 $\beta$ -HSD-1 apresentaram maior ganho de peso, principalmente na região abdominal, especialmente após dieta rica em gordura. O aumento de peso foi paralelo ao aumento do consumo energético, indicando que o aumento da atividade da 11 $\beta$ -HSD-1 no tecido adiposo pode levar a hiperfagia. Os animais transgênicos eram marcadamente hiperglicêmicos e hiperinsulinêmicos e apresentavam níveis plasmáticos aumentados de ácidos graxos livres, triglicérides e leptina. Através deste estudo, Masuzaki e cols. indicaram que o aumento da atividade da 11 $\beta$ -HSD-1 no tecido adiposo foi capaz de causar hiperfagia, obesidade visceral e síndrome metabólica (LORDELO et al., 2007).

Estudos recentes têm avaliado a atividade da 11 $\beta$ -HSD-1 no tecido adiposo em humanos. Rask e cols., em 2001, avaliaram homens saudáveis que foram submetidos à biópsia de tecido adiposo subcutâneo abdominal, e verificaram que quanto maior o IMC, maior a atividade da 11 $\beta$ -HSD-1. Outro grupo demonstrou um aumento da expressão do gene da 11 $\beta$ -HSD-1 em biópsia de tecido adiposo de mulheres, e que houve uma correlação positiva entre expressão e anormalidades metabólicas (15) (LORDELO et al., 2007).

Existe aumento da atividade glicocorticoide na gordura abdominal devido a maior atividade local da enzima 11 $\beta$ -HSD-1, que catalisa a interconversão de cortisona para cortisol na célula-alvo. Os adipócitos viscerais possuem maior densidade de receptores de GC que os adipócitos do tecido adiposo periférico (LORDELO et al., 2007).

## 1.7 AÇÃO DO GH SOBRE O METABOLISMO

O hormônio de crescimento possui papel importante na regulação do metabolismo protéico, lipídico, glicídico e ósseo. Seus efeitos na composição corporal através de sua ação anabólica, lipolítica e anti-natriurética são bem conhecidos (SPINA et al., 2002; GLEESON et al., 2007).

Em termos de biologia evolutiva, os efeitos do GH sobre o substrato metabólico em humanos são simples: durante condições de excesso de energia,

GH, em conjunto com IGF-I e insulina, promove a retenção de nitrogênio, e quando a comida é escassa, GH altera o consumo de combustível, da utilização de carboidratos e proteínas para a utilização de lipídios, permitindo assim a conservação de depósitos vitais de proteínas (MOLLER; JORGENSEN, 2009).

A circulação do IGF-I é predominantemente estimulada pelo GH e é produzido no fígado, na presença de nutrientes suficientes e de elevado nível de insulina portal, e o IGF-I é essencial para promover os efeitos anabólicos da proteína GH. As concentrações de IGF-I circulantes são reduzidas durante o jejum, e a secreção de GH é amplificada. (MOLLER; JORGENSEN, 2009).

Sjogren e cols. (2002, apud SOUZA, et al., 2004) referem que animais com depleção hepatoespecífica do gene do IGF-I (modelo que acopla redução importante do IGF-I e GH elevado) apresentam uma diminuição do acúmulo de gordura dependente da idade em relação aos animais controles, sugerindo ação importante do GH na acumulação de gordura.

Estudos em ratos e em seres humanos demonstraram um efeito importante de GH no metabolismo do colesterol hepático. A administração de GH estimula receptores hepáticos de LDL-C, aumentando a depuração deste pelo fígado. O aumento nos níveis de colesterol no plasma com a idade ou hipotireoidismo é, pelo menos parcialmente, secundária a uma redução induzida pela DGH da atividade dos receptores de LDL. Este efeito parece não ser mediado por IGF-I. A redução do número e/ou da atividade destes receptores pode contribuir para os níveis elevados de LDL-C observados nos pacientes com DGH. Assim, o colesterol total e LDL-C elevados e vinculados à relação massa magra/massa gorda também foram observados em outro modelo de nanismo devido à deficiência do receptor de GH (OLIVEIRA et al., 2008; BARRETO-FILHO et al., 2002).

Um estudo sobre os efeitos metabólicos da reposição de hormônio de crescimento em crianças e adolescentes da população de Itabaianinha mostrou que terapia de reposição de hormônio de crescimento (GHRT) normalizava triglicérides em 3 meses, LDL-C em 12 meses e colesterol total em 24 meses, além de induzir uma redução em % FM (massa gorda) que foi mantida após 24 meses (GLEESON et al., 2007).

Revisão feita por De Boer, H., Blok, G.J. & Van Der Veen, E.A. (1995) demonstra que vários estudos de GHRT em adultos mostraram uma melhoria da composição corporal (reduzindo massa gorda e aumentando massa magra), mas

que o efeito sobre o perfil de lípidos, em crianças, é menos consistente, embora a maioria demonstrasse uma melhoria (GLEESON et al., 2007).

O GH tem um papel importante na homeostase da glicose. No metabolismo glicídico e lipídico, o GH possui dois grandes efeitos gerais de ação anti-insulínica: diminuição da utilização de glicose e aumento da lipólise com aumento da concentração de ácidos graxos livres (SPINA et al., 2002; GLEESON et al., 2007).

Postula-se que alguns dos efeitos anabólicos, resultando num aumento da massa magra e redução na massa gorda, vistos tanto na puberdade normal como durante GHRT, são mediados através de uma diminuição relativa na sensibilidade à insulina, resultando no aumento das concentrações de insulina com os consequentes efeitos sobre as proteínas e metabolismo da gordura (GLEESON et al., 2007).

Crianças com DGH são mais propensas ao desenvolvimento de hipoglicemia, devido à diminuição da produção hepática de glicose. A reposição de GH restabelece a glicemia de jejum (SPINA et al., 2002).

Adultos com DGH podem apresentar diminuição da sensibilidade à insulina, provavelmente causada pelas alterações da composição corporal e talvez, também, por reposição inadequada de outros hormônios deficitários. Spina et al (2002) demonstraram, entretanto, não haver alteração significativa no metabolismo glicídico, apesar do aumento da adiposidade visceral observada em adultos DGH (SPINA et al., 2002).

Levando-se em consideração as alterações na composição corporal, com aumento da adiposidade visceral, é possível que a presença da resistência insulínica seja causada por essas alterações, mais do que pela própria deficiência de GH (SPINA et al., 2002).

Para além de lipídios mediando conservação de proteínas, GH possui, via IGF-I e insulina, efeitos anabólicos diretos e indiretos sobre as proteínas (MOLLER; JORGENSEN, 2009). Armazenamento de proteína ocorre através da inibição da degradação de proteínas e a estimulação da síntese de proteínas no músculo e outros tecidos e através da inibição da degradação de aminoácidos / *ureagenesis* no fígado.

Um estudo sobre alterações no balanço energético em adultos com deficiência de hormônio do crescimento mostrou que GHRT quase dobrou a atividade física voluntária, e que estes indivíduos relataram classificações mais

elevadas de fome em jejum, mas sem efeitos sobre a ingestão de calorias ou a escolha de macronutrientes. Esses fatores também podem contribuir para a composição corporal peculiar destes indivíduos (DEEPAK et al., 2008).

## 1.8 UTILIZAÇÃO DE MEDIDAS ANTROPOMÉTRICAS PARA A AVALIAÇÃO DO ACÚMULO DE GORDURA VISCERAL

A facilidade na aplicação do método antropométrico, aliada à sua inocuidade, ao baixo custo e às menores restrições culturais, uma vez que ele utiliza medidas externas das dimensões corporais, tornam este método o de maior aplicabilidade na prática clínica e nos estudos epidemiológicos que envolvem grandes amostras (VASQUES et al., 2010).

Usualmente, os parâmetros antropométricos clássicos utilizados para avaliar a obesidade abdominal são a Circunferência da Cintura (CC) e a Relação Cintura-Quadril (RCQ). O Índice de Massa Corporal (IMC) também é vastamente utilizado como indicador de adiposidade corporal. Tais indicadores antropométricos são frequentemente associados às complicações metabólicas e cardiovasculares (VASQUES et al., 2010).

Apesar de possibilitarem uma determinação indireta da gordura visceral, as medidas antropométricas têm sido preferidas em relação às outras técnicas, e cada vez mais cresce o número de estudos que avaliam a acurácia e a precisão do método antropométrico como indicador de gordura visceral (VASQUES et al., 2010).

Kamel e cols. (2000, apud VASQUES, 2010), analisaram a correlação entre CC, IMC e RCQ e a gordura visceral. No estudo de indivíduos não obesos, com exceção da RCQ para as mulheres, todas as medidas se correlacionaram fortemente à gordura visceral em ambos os sexos. No sexo masculino, a RCQ e a CC foram superiores ao IMC e, no sexo feminino, o IMC e a CC foram semelhantes. No estudo realizado com indivíduos obesos, apenas nas mulheres a CC e a RCQ apresentaram correlação forte e altamente significativa à gordura visceral, embora mais fracas em relação ao estudo com não obesos. Esses resultados demonstraram que não é possível generalizar o uso da antropometria sem referência ao sexo e ao grau de obesidade.

O IMC é frequentemente utilizado para representar o grau de adiposidade corporal dos indivíduos, entretanto, ele acaba por representar mais um indicador de peso do que propriamente de adiposidade, uma vez que este parâmetro não consegue distinguir entre os componentes de massa magra e massa gorda. Além do mais, ele se correlaciona de forma significativa com a estatura, embora com baixa magnitude; correlaciona-se também com a massa livre de gordura, inclusive nos indivíduos do sexo masculino, e ainda sofre influência da proporcionalidade corporal no que diz respeito ao tamanho das pernas e do tronco, por isso indivíduos com menor comprimento de perna apresentam valores de IMC mais elevados. Outra limitação diz respeito à incapacidade do IMC em avaliar a distribuição da gordura corporal, ou seja, uma modificação no IMC não refletirá o local anatômico em que o indivíduo poderá ter perdido ou ganhado peso (VASQUES et al., 2010).

Comportamento semelhante ao do IMC foi observado para RCQ, que pode se manter inalterada mesmo quando ocorrerem modificações na quantidade de adiposidade corporal, sendo esta relação inadequada para avaliar mudanças na quantidade de gordura visceral durante a perda ou o ganho de peso. Tal fato resulta de modificações semelhantes nas circunferências da cintura e do quadril, que não alteram a relação final (VASQUES et al., 2010).

A RCQ é um índice que representa a distribuição do tecido adiposo, sendo parcialmente independente da adiposidade total, como demonstrado no estudo de Pouliot et al., em que indivíduos magros e obesos apresentavam a mesma RCQ, uma vez que há uma variação interindividual substancial na massa gorda total e nas áreas de tecido adiposo abdominal visceral e subcutâneo para dado valor de RCQ (VASQUES et al., 2010).

## REFERÊNCIAS

- ARVAT, E.; MACCARIO, M.; DI VITO, L.; BROGLIO, F.; BENSO, A.; GOTTERO, C. et al. Endocrine activities of ghrelin, a natural growth hormone secretagogue (GHS), in human: comparison and interactions with hexarelin, a nonnatural peptidyl GHS, and GH-releasing hormone. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 86, n. 3, p. 1169-1174, 2001.
- BARRETTO, E. S. A.; GILL, M. S.; FREITAS, M. E. S.; MAGALHÃES, M. M. G.; SOUZA, A. H. O.; AGUIAR-OLIVEIRA, M. H. et al. Serum leptin and body composition in children with familial GH deficiency (GHD) due to a mutation in the growth hormone-releasing hormone (GHRH) receptor. **Clinical Endocrinology**, v. 51, p. 559–564, 1999.
- BARRETO-FILHO, J. A. S.; ALCÂNTARA, M. R. S.; SALVATORI, R.; BARRETO, M. A.; SOUSA, A. C. S.; BASTOS, V. et al. Familial Isolated Growth Hormone Deficiency is Associated with Increased Systolic Blood Pressure, Central Obesity, and Dyslipidemia. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 87, n.5, p. 2018–2023, may. 2002.
- BOGUSZEWSKI, C. L. Genética molecular do eixo GH-IGF1. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, v. 45, n. 1, p. 5-14, 2001.
- BURMAN, P. et al. Quality of life in adults with growth hormone (GH) deficiency: response to treatment with recombinant human GH in a placebo-controlled 21-month trial. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 80, n. 12, p. 3585-3590, 1995.
- GIUSTINA, A.; VELDHUIS, J. D. Pathophysiology of the Neuroregulation of Growth Hormone secretion in experimental animals and the human. **Endocrine Reviews**, v. 19, n. 6, p. 717-797, 1998.
- GLEESON, H.; BARRETO, E. S. A.; SALVATORI, R.; COSTA, L.; OLIVEIRA, C. R. P.; PEREIRA, R. M. C. et al. Metabolic effects of growth hormone (GH) replacement in children and adolescents with severe isolated GH deficiency due to a GHRH receptor mutation. **Clinical Endocrinology**, v. 66, p. 466–474, 2007.
- GOLDMAN, L.; AUSIELLO, D. Hormônio do Crescimento. **Cecil – Tratado de Medicina Interna**. 22. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2005. p. 1594-1596.

GREENSPAN, F. S.; STREWLWER, G. J. **Basic & Clinical Endocrinology**. 5. ed. London: Appleton & Lange; 1997.

LORDELO, R. A.; MANCINI, M. C.; CERCATO, C.; HALPERN, A. Eixos Hormonais na Obesidade: Causa ou Efeito. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, v. 51, n. 1, p. 34-41, 2007.

MARTINELLI – JR, C. E.; AGUIAR-OLIVEIRA, M. H. Crescimento normal: avaliação e regulação endócrina. In: ANTUNES-RODRIGUES, J.; MOREIRA, A. C.; ELIAS, L. L.K.; CASTRO, M. **Neuroendocrinologia básica e aplicada**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005. p. 366-89.

MARTINS, M. R. A; ABUCHAM, J. Impacto do Tratamento com GH sobre as Funções Tireoidiana e Adrenal. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, v. 52, n. 5, p. 889-900, 2008.

MATOS, A. F. G; MOREIRA, R. O.; GUEDES, E. P. Aspectos Neuroendócrinos da Síndrome Metabólica. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, v. 47, n. 4, p. 410-421, 2003.

MELMED, S. Distúrbios da adenohipófise e do hipotálamo. In: BRAUNWALD, E. et al. **Harrison – Medicina Interna**: 15. ed. Rio de Janeiro: McGraw Hill, 2002. p. 2154-2179.

MOLLER, N.; JORGENSEN, J. O. L. Effects of Growth Hormone on Glucose, Lipid, and Protein Metabolism in Human Subjects. **Endocrine Reviews**, v. 30, n. 2, p. 152–177, apr. 2009.

OLIVEIRA, C. R. P.; PEREIRA, R. M. C.; BARRETO-FILHO, J. A. S.; AGUIAR-OLIVEIRA, M. H. Consequências em Longo Prazo da Deficiência do Hormônio de Crescimento. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, v. 52, n. 5, p. 745-749, 2008.

OLIVEIRA, C. R. P.; Salvatori, R.; NÓBREGA, L. M. A.; CARVALHO, E. O. M.; MENEZES, M.; FARIAS, C. T. et al. Sizes of abdominal organs in adults with severe short stature due to severe, untreated, congenital GH deficiency caused by a homozygous mutation in the GHRH receptor gene. **Clinical Endocrinology**, v. 69, p.153-158, 2008.

PHILIPS, J. A.; HJELLE, B. L.; SEEBURG, P. H.; ZACHMANN, M. Molecular basis on familial isolated growth hormone deficiency. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 78, p. 6372-6375, 1981.

REITER, E. O.; ROSENFELD, R.G. Crescimento Normal e Aberrante. In: KRONENBERG, H. M. et al. **Williams** – Tratado de Endocrinologia: 11. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010. p. 706-787.

SALVATORI, R. et al. Three new mutations in the gene for the growth hormone (GH) releasing hormone receptor in familial isolated GH deficiency type IB. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 86, n. 1, p. 273-279, 2001.

SALVATORI, R. et al. Familial dwarfism due to a novel mutation of the growth hormone-releasing hormone receptor gene. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 84, n. 3, p. 917-923, 1999.

SOUZA, A. H. O. et al. Hormônio de crescimento ou somatotrófico: novas perspectivas na deficiência isolada de GH a partir da descrição da mutação no gene do receptor do GHRH nos indivíduos da cidade de Itabaianinha, Brasil. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, v. 48, n. 3, p. 406-413, jun. 2004.

SPINA, L. D. C.; SOARES, D. V.; CONCEIÇÃO, F. L.; BRASIL, R. R. L. O.; SILVA, E. M. C.; LOBO, P. M. et al. Avaliação do Metabolismo Glicídico e da Gordura Visceral em Adultos Deficientes de Hormônio de Crescimento. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, v. 46, n. 5, p. 536-543, out. 2002.

STEWART, P. M.; TOOGOOD A. A.; TOMLINSON, J. W. Growth Hormone, Insulin-Like Growth Factor-I and the Cortisol-Cortisone Shuttle. **Hormone Research**, Birmingham, v. 56, suppl 1, p. 1-6, 2001.

THORNER, M. O.; VANCE, M. L.; HORVATH, E.; KOVACS K. The anterior pituitary gland. In: WILSON, J. D.; FOSTER, D. W. **Textbook of Endocrinology**. 8. ed. Philadelphia: W. B. Saunders CO, 1992. p. 221-310.

VASQUES, A. C. J.; PRIORE, S. E.; ROSADO, L. E. F. P. L.; FRANCESCHINI, S. C. C. Utilização de medidas antropométricas para a avaliação do acúmulo de gordura visceral. **Revista de Nutrição**, Campinas, v. 23, n. 1, p. 107-118, jan/fev. 2010.

VELDHUIS, J. D.; ROEMMICH, J. N.; RICHMOND, E. J.; ROGOL, A. D.; LOVEJOY, J. C.; SHEFFIELD-MOORE, M. Endocrine Control of Body Composition in Infancy, Childhood, and Puberty. **Endocrine Reviews**, v. 26, n. 1, p. 114–146, 2005.

WAJNRAJCH, M. P.; TEN, I. S.; GERTNER, J. M.; LEIBEL, R. L. Genomic organization of the ghrelin gene. **J Endo Gen**, v. 1, p. 231-233, 2000.

## **2 NORMAS DE PUBLICAÇÃO DO ARTIGO**

### **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**

#### **2.1 INFORMAÇÕES GERAIS**

Ressaltamos a importância de seguir estas instruções com atenção. O não respeito às normas acarretará atrasos ao processo de revisão do manuscrito (MS).

MS deve ser apresentado exclusivamente para os ABE&M, nunca ter sido publicado ou estar sob consideração para publicação, em forma substancial, em outro periódico, profissional ou leigo. O MS deve ser redigido em Inglês ou Português, em conformidade com as especificações descritas abaixo. Os autores que não são fluentes na forma escrita do idioma inglês recomenda-se que o seu MS seja revisado e editado por um expert nesse sentido antes da apresentação. Esta iniciativa deve facilitar e acelerar todo o processo de revisão e potencial publicação do seu MS.

Trabalhos que não cumpram estes requisitos serão devolvidos ao autor para adequação necessária antes da revisão pelo corpo editorial.

Todas as submissões são à princípio cuidadosamente avaliadas pelos editores científicos. Os MS que não estejam em conformidade com os critérios gerais para publicação serão devolvidos aos autores dentro de três a cinco dias. Os MS em conformidade são enviados habitualmente para dois revisores.

#### **2.2 INSTRUÇÕES PARA ARTIGO ORIGINAL**

O artigo original é um relatório científico dos resultados de pesquisa original, clínica ou laboratorial, que não tenha sido publicado, ou submetido para publicação, em outro periódico, seja em papel ou eletronicamente. O artigo original

não deve exceder 3600 palavras no texto principal, não deve incluir mais de seis figuras e tabelas e ter até 35 referências.

### **2.2.1 Formato Geral**

Os ABE&M exige que todos os manuscritos (MS) sejam apresentados em formato de coluna única, seguindo as seguintes orientações:

- O manuscrito deve ser apresentado em formato Word.
- Todo o texto deve ser em espaço duplo, com margens de 2 cm de ambos os lados, usando fonte Times New Roman ou Arial, tamanho 11.
- Todas as linhas devem ser numeradas, no manuscrito inteiro, e todo o documento deve ser paginado.
- Todas as tabelas e figuras devem ser colocadas após o texto e devem ser legendadas.

Os MS submetidos devem ser completos, incluindo a página de título, resumo, figuras e tabelas. Documentos apresentados sem todos esses componentes serão colocados em espera até que o manuscrito esteja completo.

Todas as submissões devem incluir uma carta informando a importância e relevância do artigo e solicitando que o mesmo seja para publicação nos ABE&M. No formulário de inscrição os autores podem sugerir até três revisores específicos e/ou solicitar a exclusão de até outros três.

O manuscrito deve ser apresentado na seguinte ordem: (1) página de título, (2) resumo (ou sumário para os casos clínicos), (3) texto principal, (4) tabelas e figuras (devem ser citadas no texto principal em ordem numérica), (5) agradecimentos, (6) declaração de financiamento, conflitos de interesse e quaisquer subsídios ou bolsas de apoio recebidos para a realização do trabalho, (7) referências.

### **2.2.2 Página de Título**

A página de rosto deve conter as seguintes informações: (1) título do artigo, (2) nomes completos dos autores e co-autores, departamentos, instituições, cidade e país, (3) nome completo, endereço postal, e-mail, telefone e fax do autor para correspondência, (4) título abreviado de no máximo 40 caracteres para títulos de página, (5) palavras-chave (recomenda-se usar MeSH terms e até 5), (6) número de palavras - excluindo a página de rosto, resumo, referências, figuras e tabelas, (7) tipo do manuscrito.

### **2.2.3 Resumos**

Todos os artigos originais deverão ser apresentados com resumos de no máximo 250 palavras. O resumo deve conter informações claras e objetivas sobre o estudo de modo que possa ser compreendido, sem consulta ao texto. O resumo deve incluir quatro seções que refletem os títulos das seções do texto principal. Todas as informações relatadas no resumo deve ter origem no MS. Por favor, use frases completas para todas as seções do resumo.

### **2.2.4 Introdução**

O propósito da introdução é estimular o interesse do leitor para o trabalho em questão com uma perspectiva histórica e justificando os seus objetivos.

### **2.2.5 Materiais e Métodos**

Devem ser descritos em detalhe como o estudo foi conduzido de forma que outros investigadores possam avaliar e reproduzir o trabalho. A origem dos hormônios, produtos químicos incomuns, reagentes e aparelhos devem ser indicados. Para os métodos modificados, apenas as novas modificações devem ser descritas.

### **2.2.6 Resultados e Discussão**

A seção Resultados deve apresentar brevemente os dados experimentais tanto no texto quanto por tabelas e / ou figuras. Deve-se evitar a repetição no texto dos resultados apresentados nas tabelas. Para mais detalhes sobre a preparação de tabelas e figuras, veja abaixo. A Discussão deve se centrar na interpretação e significado dos resultados, com comentários objetivos, concisos, que descrevem sua relação com outras pesquisas nessa área. Na Discussão devemos evitar a repetição dos dados apresentados em Resultados, pode conter sugestões para explica-los e deve terminar com as conclusões.

### **2.2.7 Autoria**

Os ABE&M adotam as diretrizes de autoria e de contribuição definidas pelo Comitê Internacional de Editores de Periódicos Médicos ( [www.ICMJE.org](http://www.ICMJE.org) ). Co-autoria irrestrita é permitido. O crédito de autoria deve ser baseado apenas em contribuições substanciais para: (1) concepção e desenho, análise ou interpretação de dados , (2) redação do artigo ou revisão crítica do conteúdo intelectual, (3) aprovação final da versão a ser publicada.

Todas essas condições devem ser respeitadas. O primeiro autor é responsável por garantir a inclusão de todos os que contribuíram para a realização do MS e que todos concordaram com seu conteúdo e sua submissão aos ABE&M.

### **2.2.8 Conflito de Interesses**

Uma declaração de conflito de interesse para todos os autores deve ser incluída no documento principal, seguindo o texto, na seção Agradecimentos. Mesmo que os autores não tenham conflito de interesse relevante a divulgar, devem relatar na seção Agradecimentos.

### **2.2.9 Agradecimentos**

A seção Agradecimentos deve incluir os nomes das pessoas que contribuíram para o estudo, mas não atendem aos requisitos de autoria. Os autores são responsáveis por informar a cada pessoa listada na seção de agradecimentos a sua inclusão e qual sua contribuição. Cada pessoa listada nos agradecimentos deve dar permissão - por escrito, se possível - para o uso de seu nome. É da responsabilidade dos autores coletar essas informações.

### **2.2.10 Referências**

As referências da literatura devem estar em ordem numérica (entre parênteses), de acordo com a citação no texto, e listadas na mesma ordem numérica no final do manuscrito, em uma página separada. Os autores são responsáveis pela exatidão das referências. O número de referências citadas deve ser limitado, como indicado acima, para cada categoria de apresentação.

### **2.2.11 Tabelas**

As tabelas devem ser apresentadas no mesmo formato que o artigo (Word). Atenção: não serão aceitas tabelas como arquivos de Excel. As tabelas devem ser autoexplicativas e os dados não devem ser repetidos no texto ou em figuras e conter as análises estatísticas. As tabelas devem ser construídas de forma simples e serem compreensíveis sem necessidade de referência ao texto. Cada tabela deve ter um título conciso. Uma descrição das condições experimentais pode aparecer em conjunto como nota de rodapé.

### **2.2.12 Gráficos e Figuras**

Todos os gráficos ou figuras devem ser numerados. Os autores são responsáveis pela formatação digital, fornecendo material adequadamente dimensionado. Todas as figuras coloridas serão reproduzidas igualmente em cores na edição online da revista, sem nenhum custo para os autores. Os autores serão convidados a pagar o custo da reprodução de figuras em cores na revista impressa. Após a aceitação do manuscrito, a editora fornecerá o valor dos custos de impressão.

### **2.2.13 Fotografias**

Os ABE&M preferem publicar fotos de pacientes sem máscara. Encorajamos os autores a obter junto aos pacientes ou seus familiares, antes da submissão do MS, permissão para eventual publicação de imagens. Se o MS contiver imagens identificáveis do paciente ou informações de saúde protegidas, os autores devem enviar autorização documentada do próprio paciente, ou pais, tutor ou representante legal, antes do material ser distribuído entre os editores, revisores e outros

funcionários dos ABE&M. Para identificar indivíduos, utilizar uma designação numérica (por exemplo, Paciente 1); não utilizar as iniciais do nome.

#### **2.2.14 Unidades de Medida**

Os resultados devem ser expressos utilizando o Sistema Métrico. A temperatura deve ser expressa em graus Celsius e tempo do dia usando o relógio de 24 horas (por exemplo, 0800 h, 1500 h).

#### **2.2.15 Abreviaturas Padrão**

Todas as abreviaturas no texto devem ser definidas imediatamente após a primeira utilização da abreviatura.

#### **2.2.16 Pacientes**

Para que o MS seja aceito para submissão, todos os procedimentos descritos no estudo devem ter sido realizados em conformidade com as diretrizes da Declaração de Helsinque e devem ter sido formalmente aprovados pelos comitês de revisão institucionais apropriados, ou seu equivalente.

As características das populações envolvidas no estudo devem ser detalhadamente descritas. Os indivíduos participantes devem ser identificados apenas por números ou letras, nunca por iniciais ou nomes. Fotografias de rostos de pacientes só devem ser incluídos se forem cientificamente relevantes. Os autores devem obter o termo de consentimento por escrito do paciente para o uso de tais fotografias. Para mais detalhes, consulte as Diretrizes Éticas.

Os pesquisadores devem divulgar aos participantes do estudo potenciais conflitos de interesse e devem indicar que houve esta comunicação no MS.

### 2.2.17 Descrição Genética Molecular

Usar terminologia padrão para as variantes polimórficas, fornecendo os números de rs para todas as variantes relatadas. Detalhes do ensaio, como por exemplo as sequências de iniciadores de PCR, devem ser descritos resumidamente junto aos números rs. Os heredogramas devem ser elaborados de acordo com normas publicadas em Bennett et al. *J Genet Counsel* (2008) 17:424-433 -. DOI 10.1007/s10897-008-9169-9.

### 2.2.18 Nomenclaturas

Para genes, use a notação genética e símbolos aprovados pelo Comité de Nomenclatura HUGO Gene (HGNC) - ( <http://www.genenames.org/~V> ).

Para mutações siga as diretrizes de nomenclatura sugeridos pela Sociedade Human Genome Variation ( <http://www.hgvs.org/mutnomen/> ).

Fornecer e discutir os dados do equilíbrio Hardy-Weinberg dos polimorfismos analisado na população estudada. O cálculo do equilíbrio de Hardy-Weinberg pode ajudar na descoberta de erros de genotipagem e do seu impacto nos métodos analíticos.

Fornecer as frequências originais dos genótipos, dos alelos e dos haplotipos.

Sempre que possível, o nome genérico das drogas devem ser referidos. Quando um nome comercial de propriedade é usado, ele deve começar com letra maiúscula.

Siglas devem ser usadas com moderação e totalmente explicadas quando usadas pela primeira vez.

### 3 ARTIGO ORIGINAL

#### Relação Cortisol / Cortisona na Deficiência Isolada do Hormônio do Crescimento

Ingrid Alves da Silva Oliveira<sup>1</sup>, Julianne Alves Machado<sup>2</sup>, Ívina Elaine dos Santos Rocha<sup>3</sup>, Rachel Diniz Correia de Araujo<sup>4</sup>, Elenilde Gomes Santos<sup>5</sup>

1. Graduando em Medicina, Universidade Federal de Sergipe (UFS), Departamento de Medicina, Aracaju – Sergipe – Brasil.

2. Graduando em Medicina, Universidade Federal de Sergipe (UFS), Departamento de Medicina, Aracaju – Sergipe – Brasil.

3. Farmacêutica-Bioquímica, Análises Clínicas e Saúde Pública, Mestre em Ciências da Saúde, Universidade Federal de Sergipe (UFS), Aracaju – Sergipe – Brasil.

4. Farmacêutica-Bioquímica, Mestre em Ciências da Saúde, Universidade Federal de Sergipe (UFS), Aracaju – Sergipe – Brasil.

5. Médica Endocrinologista Pediátrica, Mestre em Ciências da Saúde, Professora Assistente do Departamento de Medicina da Universidade Federal de Sergipe (UFS), Aracaju – Sergipe – Brasil.

Ingrid Alves da Silva Oliveira

Departamento de Medicina, Hospital Universitário, UFS

Av. Luciano Monteiro 168, Bairro Luzia, 49048-000, Aracaju-SE

Tel.: (79) 3231-3401

e-mail: ingrid13.oli@gmail.com

Cortisol, cortisona na DIGH

**Palavras-chave:** Deficiência de hormônio do crescimento; Cortisol; Cortisona; 11 $\beta$ -hidroxisteroide desidrogenase

Número de palavras: 2719

Artigo Original

## RESUMO

**Objetivos:** avaliar concentrações séricas de cortisol (F) e cortisona (E) e relação cortisol/cortisona em indivíduos portadores de deficiência isolada de GH (DIGH) por mutação no gene do receptor do GHRH (GHRH-R).

**Materiais e Métodos:** estudo transversal analítico em que foram avaliados 23 indivíduos adultos com DIGH homozigotos para mutação no gene do GHRH-R e comparados a 21 indivíduos homozigotos normais pareados por idade, sexo e IMC, através de dosagem sérica de cortisol, cortisona, IGF1, colesterol total, LDL-c, HDL-c e medidas de IMC e relação cintura quadril (C/Q).

**Resultados:** cortisol sérico e relação F/E apresentaram-se em níveis significativamente mais elevados no grupo DIGH ( $p=0,014$  e  $0,027$ , respectivamente). Encontramos aumento da relação C/Q nos indivíduos afetados ( $p<0,0001$ ) e correlação positiva desta relação com nível sérico de cortisol e relação F/E ( $p=0,01$  e  $0,029$ , respectivamente), mas não houve correlação destas com IMC. Os níveis de colesterol total apresentaram tendência a valores mais altos no grupo com DIGH, mas o LDL-c e o HDL-c não demonstraram diferença estatisticamente significativa entre os grupos.

**Conclusão:** indivíduos com DIGH apresentam cortisol e relação F/E mais elevados, podendo refletir aumento da atividade da enzima  $11\beta$ -hidroxisteroide desidrogenase tipo 1 e contribuir para o aumento da relação C/Q encontrado nestes pacientes. Estas alterações hormonais, bioquímicas e de composição corporal são conhecidos fatores associados à resistência insulínica e risco cardiovascular, desfechos não encontrados nesta população, permanecendo um paradoxo neste modelo de DGH.

**Palavras-chave:** Deficiência de hormônio do crescimento; Cortisol; Cortisona;  $11\beta$ -hidroxisteroide desidrogenase

**ABSTRACT**

**Objective:** to evaluate serum cortisol (F) and cortisone (E) and cortisol/cortisone ratio in subjects with isolated GH deficiency (IGHD) by mutation in the GHRH receptor (GHRH-R).

**Materials and Methods:** transversal analytical study that evaluated 23 adults with IGHD homozygous mutation in the GHRH-R and compared to 21 normal homozygotes matched by age, sex and BMI through serum cortisol, cortisone, IGF1, total cholesterol, LDL-C, HDL-C and BMI and waist-hip ratio (W/H) measurements.

**Results:** serum cortisol and F/E ratio presented at levels significantly higher in the IGHD group ( $p = 0.014$  and  $0.027$ , respectively). We found an increase of the W/H ratio in the affected subjects ( $p < 0.0001$ ) and positive correlation with this ratio with serum cortisol and F/E ratio ( $p = 0.01$  and  $0.029$ , respectively), but these didn't correlate with BMI. The total cholesterol levels showed a trend to higher values in the group with IGHD, but LDL-C and HDL-C showed no statistically significant difference between groups.

**Conclusion:** subjects with IGHD present higher cortisol and F/E ratio, which may reflect increased activity of the  $11\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 enzyme and contribute to the W/H ratio increase found in these patients. These hormonal, biochemical and body composition changes are known factors associated with insulin resistance and cardiovascular risk, outcomes not found in this population, remains a paradox in this model of GHD.

**Keywords:** Growth hormone deficiency; Cortisol; Cortisone;  $11\beta$ -Hydroxysteroid dehydrogenase

## INTRODUÇÃO

O hormônio do crescimento (GH) tem importantes funções no organismo, além do papel que lhe sugere o nome (1), pois possui papel importante na regulação do metabolismo protéico, lipídico, glicídico e ósseo, além dos efeitos na composição corporal através de sua ação anabólica, lipolítica e anti-natriurética (2,3). A deficiência de GH (DGH) pode ter tido início na infância ou se desenvolver na vida adulta. Ela pode ser isolada (DIGH) ou ser associada à deficiência de outros hormônios hipofisários (DGH combinada) (4). A DGH provoca profundas alterações na composição corporal, como aumento da massa gorda, redução da massa magra e densidade óssea (2,3)

Na cidade de Itabaianinha, município do estado de Sergipe no nordeste brasileiro, foi identificada uma longa linhagem com aproximadamente 100 indivíduos de mais de sete gerações com DIGH, de herança autossômica recessiva, causada pela mutação homozigótica c.57+1G→A no gene do receptor do hormônio liberador do GH (GHRH-R) (1,5,6). Todos esses sujeitos têm níveis de GH e IGF-I muito baixos. O modelo em questão é único e homogêneo e, talvez por isso, permita estudar mais especificamente a ação do hormônio do crescimento em suas diversas funções (1,5,6).

Um aspecto fundamental no modelo de DIGH de Itabaianinha é a alteração da composição corporal que inclui redução acentuada da quantidade de massa magra (kg), aumento na relação cintura quadril e aumento do percentual de gordura com depósito predominante no abdome (1,2,3,6,7,8). Nos aspectos metabólicos são encontrados aumento de colesterol total e LDL-C (em crianças e adultos), sem redução do HDL-C, nem diferenças nos níveis de triglicérides entre esses indivíduos e controles da mesma região (1,6,7).

Alguns dos efeitos deletérios da DGH, entretanto, podem não refletir uma função primária do GH (ou IGF-I), mas pode ser secundária a ação nos tecidos, fígado e tecido adiposo, por exemplo, alterados pelo cortisol, que tem sua ação aumentada na DGH (9). Por isso, algumas características clínicas e laboratoriais associadas a esta condição são comuns em pacientes com hipercortisolismo, em especial o aumento de tecido adiposo visceral e da resistência insulínica (10).

A principal enzima envolvida no metabolismo do cortisol é a 11 $\beta$ -hidroxisteroide desidrogenase (11 $\beta$ -HSD), na verdade, duas isoenzimas: a 11 $\beta$ -HSD tipo 1 que ativa o cortisol (F) e a 11 $\beta$ -HSD tipo 2 que inativa o cortisol em cortisona (E) (9).

A 11 $\beta$ -HSD1 está presente principalmente no fígado, onde regula a gliconeogênese; no tecido adiposo, onde regula a diferenciação de adipócitos induzida por glicocorticoides, tendo maior expressão no omento que em sítios locais subcutâneos (9,10), pois os adipócitos viscerais possuem maior densidade de receptores de glicocorticoide (GC) que os adipócitos do tecido adiposo periférico; nas gônadas, tecido nervoso central e nos osteoblastos humanos, locais onde possui ação específica (11). A superexpressão da 11 $\beta$ -HSD1 no tecido adiposo omental pode estimular a diferenciação de adipócitos induzida por GC, que pode levar a obesidade central (9).

Sabe-se que o GH e/ou IGF-I não afetam a atividade da 11 $\beta$ -HSD2, porém inibem a 11 $\beta$ -HSD1 (isto é, a conversão de E a F) (9). Portanto, na DGH há uma provável superexpressão desta enzima, levando a maiores concentrações de cortisol e aumento da relação cortisol/cortisona, podendo contribuir para uma maior adiposidade truncal nestes indivíduos e maior risco cardiovascular.

A obesidade é um achado encontrado na DGH. Foram relatadas correlações inversas entre a secreção de GH e massa de gordura intra-abdominal (9). Enquanto GH inibe 11 $\beta$ -HSD1, a DGH observada na obesidade pode aumentar a expressão da 11 $\beta$ -HSD1 no tecido adiposo omental, promovendo a adiposidade central e a expressão reduzida no fígado explicaria as manifestações clínicas da atividade da 11 $\beta$ -HSD1 relatados na obesidade (9).

Estudos recentes têm avaliado a atividade da 11 $\beta$ -HSD-1 no tecido adiposo em humanos. Rask e cols., em 2001, avaliaram homens saudáveis que foram submetidos à biópsia de tecido adiposo subcutâneo abdominal, e verificaram que quanto maior o IMC, maior a atividade da 11 $\beta$ -HSD-1 (11). Outro grupo demonstrou um aumento da expressão do gene da 11 $\beta$ -HSD-1 em biópsia de tecido adiposo de mulheres, e que houve uma correlação positiva entre expressão e anormalidades metabólicas (11).

O objetivo deste estudo foi avaliar as concentrações séricas de cortisol e cortisona, em especial, a relação cortisol / cortisona em indivíduos portadores de DGH severa por mutação no gene do GHRH-R.

## **MATERIAIS E MÉTODOS**

### **Delineamento do Estudo**

Um estudo transversal analítico foi realizado para quantificar e comparar as concentrações séricas de cortisol e cortisona entre indivíduos portadores da mutação no gene do GHRH-R em homozigose e, portanto, com DIGH, com indivíduos homozigóticos normais e correlacionar com algumas variáveis relacionadas como idade, IMC, relação cintura quadril, IGF1, colesterol total, LDL-c, HDL-c.

Foram avaliados 23 indivíduos adultos com DGH homozigotos para mutação no gene do receptor do GHRH, residentes em Itabaianinha-SE, com idade entre 20 e 60 anos. O grupo controle foi composto por 21 indivíduos homozigotos normais. Os grupos (DIGH e controle) foram pareados por idade, sexo e IMC.

Os indivíduos controles procedentes de Itabaianinha foram genotipados através do produto de PCR para a mutação c.57+1G→A (RS 2302022) utilizando o sistema TaqMan® SNP Genotyping Assay C\_15757069\_10 (Applied Biosystems, Foster City, CA).

Foram critérios de exclusão: gestação, lactação, doença cardiovascular conhecida (pregressa ou atual), uso de medicações como corticosteroides, anticoncepcionais e outras reposições hormonais (levotiroxina, somatotropina, testosterona).

O presente estudo foi aprovado pelo comitê de ética da Universidade Federal de Sergipe e todos os indivíduos assinaram termo de consentimento livre e esclarecido.

### **Protocolo de Estudo**

#### **Medidas antropométricas**

Para determinação do peso, pacientes e controles foram pesados com roupas leves, sem sapato em balança digital da marca G.TECH, com variação de 100g. A altura foi medida com um estadiômetro portátil de marca Wiso.

A circunferência abdominal foi medida com o paciente ereto de frente para o examinador com fita métrica não elástica e a circunferência do quadril foi medida com o indivíduo na frente do examinador em posição lateral.

Todas as medidas antropométricas foram realizadas três vezes pelo mesmo examinador, sendo calculada a média das medidas.

O IMC foi calculado de acordo com a fórmula peso (Kg) / altura (m)<sup>2</sup> e a relação cintura-quadril (RC/Q) dividindo-se o valor da circunferência abdominal pela circunferência do quadril. O escore de desvio-padrão de altura para a idade (EDP a/i) e o escore de desvio-padrão para IMC foram calculados utilizando-se os dados da Organização Mundial de Saúde (OMS) com o programa ANTHRO.

#### Variáveis bioquímicas

Foram coletadas amostras matinais de sangue dos afetados e controles, após jejum de 12h para dosagem de: IGF1(ng/ml), colesterol total (mg/dl), HDL-colesterol (mg/dl), LDL-colesterol (mg/dl), cortisol (microg/dl) e cortisona (ng/dl). As amostras foram centrifugadas e separadas em alíquotas de 1,0 ml, para que os ensaios individuais fossem realizados.

Cortisol e cortisona plasmáticos foram dosados pelo método de cromatografia líquida com espectrometria de massas em tandem (segundo metodologia do laboratório Fleury®) tendo o cortisol o valor de referência de 7,0 a 25,0 microg/dL (valor matinal) e a cortisona o valor de referência de 800 a 3500 ng/dL. Em seguida calculou-se a relação cortisol/cortisona dividindo-se o valor de cortisol por cortisona, igualando-se anteriormente as unidades de medida.

#### Análise Estatística

Os resultados das variáveis analisadas foram apresentados como média e desvio-padrão. O teste utilizado para comparar as variáveis contínuas do grupo de pacientes com o grupo de controles foi o teste t de Student pareado. A correlação entre as variáveis estudadas foi avaliada pelo teste de correlação de Pearson. A análise foi realizada usando o programa SPSS 16.0. O nível de significância estatística considerado foi de 95% (p< 0,05).

## RESULTADOS

Foram avaliados 23 pacientes com deficiência isolada de GH e 21 indivíduos controles, pareados por idade, sexo e IMC. A média de idade dos indivíduos afetados e controles foi, respectivamente, 39,3 ( $\pm$  12,0) e 40,5 ( $\pm$  9,7) anos. O IMC não diferiu entre os grupos, mas o EDP IMC foi menor no grupo DIGH ( $p < 0,0001$ ). A média do EDP altura para idade nos indivíduos com DIGH e controles foi respectivamente -5,83 ( $\pm$ 1,49) e -0,79 ( $\pm$ 0,83). A RC/Q foi significativamente maior nos afetados em comparação com o grupo controle ( $p < 0,0001$ ), como mostra a tabela 1.

Como esperado, valores de IGF1 foram significativamente menores em pacientes com DIGH ( $p < 0,0001$ ). Os indivíduos com DIGH tiveram níveis de colesterol total mais elevados, com tendência estatística ( $p = 0,051$ ); os níveis de LDL-c e HDL-c não demonstraram diferença estatisticamente significativa entre os grupos.

O cortisol sérico e a relação F/E apresentaram-se mais elevados no grupo com DIGH em relação aos controles ( $p = 0,014$  e  $0,027$ , respectivamente) como mostram os gráficos 1 e 2. Os níveis séricos de cortisona não apresentaram diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos (Tabela 2).

O cortisol e a relação F/E correlacionaram-se negativamente com a idade ( $p = 0,007$  e  $0,028$ , respectivamente), e positivamente com a relação C/Q ( $p = 0,01$  e  $0,029$ , respectivamente).

## DISCUSSÃO

A comunidade de Itabaianinha talvez se constitua na única oportunidade de se averiguar as consequências da deficiência isolada, grave e vitalícia do hormônio de crescimento, por ser um modelo homogêneo constituído de uma longa linhagem com mais de sete gerações com deficiência isolada severa de GH por mutação no gene do GHRH-R (1).

Esses indivíduos apresentam características clínicas e laboratoriais que poderiam levar à maior risco cardiovascular como: maior percentual de massa gorda, adiposidade truncal, aumento da pressão arterial e perfil lipídico desfavorável (6). Apesar desses fatores, não encontramos aumento da resistência insulínica e da mortalidade cardiovascular ou redução da longevidade quando comparados aos controles da mesma região (1,12). A avaliação do cortisol e da relação cortisol / cortisona, por estar intimamente relacionada a estes fatores metabólicos e de composição corporal, pode contribuir para o conhecimento deste complexo modelo metabólico da DGH por mutação do GHRH-R.

Os valores de EDP altura para idade e IGF1 muito baixos demonstram baixa estatura severa pela deficiência importante de GH. Todos estes sujeitos têm níveis de GH e IGF1 muito baixos devido à mutação no gene do receptor do hormônio liberador do GH (GHRH-R), o que resulta em baixa estatura grave, com altura variando no adulto entre 107-136 cm (-9,6 a -5,2 DP abaixo do normal) (5).

A RC/Q foi significativamente maior nos anões em comparação com o grupo controle ( $p < 0,0001$ ), o que confirma um aspecto fundamental deste modelo de DIGH descrito em outros trabalhos que é a alteração da composição corporal que inclui redução acentuada da quantidade de massa magra (kg), aumento na relação cintura quadril e aumento do percentual de gordura com depósito predominante no abdome (1,2,3,6,7,8). O percentual da massa gorda é maior em todas as idades, assim como o predomínio da gordura abdominal (1,2,3,6,7,8).

O IMC não diferenciou significativamente entre os dois grupos embora o EDP IMC tenha sido menor no grupo DIGH ( $p < 0,0001$ ). Estes dados corroboram com a literatura que

afirma que uma das características da DIGH observada em Itabaianinha é IMC normal em crianças e sobrepeso em apenas 1/5 dos adultos (6).

Os níveis de colesterol total apresentaram tendência a assumir valores mais altos no grupo com DIGH. Estudos sobre os portadores de DIGH de Itabaianinha descrevem que nos aspectos metabólicos são encontrados aumento de colesterol total e LDL nestes indivíduos, efeito eventualmente associado à redução da expressão dos receptores hepáticos para o colesterol LDL e que não há redução do colesterol HDL entre estes e os controles da mesma região (1,3,6,7). Em nosso estudo, apesar dos níveis mais elevados de LDL-c nos afetados, não houve diferença estatisticamente significativa destes e do HDL-c entre os grupos.

Estudos em ratos e em seres humanos demonstraram um efeito importante do GH no metabolismo do colesterol hepático, ao apontar que a administração deste hormônio estimula receptores hepáticos de LDL-c, aumentando a depuração deste pelo fígado e que a redução do número e/ou da atividade de receptores de LDL-c hepáticos poderia contribuir para os níveis elevados de LDL-C observados nos pacientes com DGH (1,7). Estudo sobre os efeitos metabólicos da reposição de GH em crianças e adolescentes da população de Itabaianinha mostrou que terapia de reposição de hormônio de crescimento (GHRT) normalizava LDL-C e colesterol total além de outros efeitos, o que corrobora para a afirmação de uma relação do GH com os níveis de LDL-c e colesterol total (3).

Os níveis séricos de cortisona não apresentaram diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos, já o cortisol sérico e a relação F/E apresentaram-se em níveis mais elevados no grupo com DIGH. Descrições sobre efeitos da DIGH relatam que estes indivíduos apresentam secreção ampliada de cortisol (6). Pacientes com deficiência de GH no contexto do hipopituitarismo demonstram um aumento da relação dos metabólitos de cortisol / cortisona (9,10). Estes pacientes têm muitas características clínicas em comum com pacientes com a síndrome de Cushing. A hipótese foi de que muitas destas características podem ser explicadas por um efeito do GH nas isoenzimas 11 $\beta$ -HSD, em especial na 11 $\beta$ -HSD1 (9,10). Estudos sugerem que o GH (e/ou IGF-I) inibe a isoenzima

11 $\beta$ -HSD1, isto é, a conversão de cortisona (E) a cortisol (F) e que, portanto, a deficiência de GH aumenta eficazmente a ação de cortisol em tecidos-alvo-chave, incluindo fígado e tecido adiposo, levando à resistência à insulina e promovendo a adiposidade visceral (9).

Os níveis séricos de cortisol e relação F/E correlacionaram-se positivamente com a relação C/Q ( $p=0,01$  e  $p=0,029$ , respectivamente). Dados ainda não publicados demonstram que pacientes com DIGH apresentam aumento da espessura da gordura abdominal visceral e distribuição de gordura corporal com característica predominantemente truncal, o que leva a uma relação C/Q mais elevada nestes indivíduos. É sabido que a superexpressão de 11 $\beta$ -HSD1 no tecido adiposo omental, pode estimular a diferenciação de adipócitos induzida por glicocorticoides, que pode levar a obesidade central (9). Existe aumento da atividade glicocorticoide na gordura abdominal devido a maior atividade local da enzima 11 $\beta$ -HSD-1, além disso, os adipócitos viscerais possuem maior densidade de receptores de glicocorticoides que os adipócitos do tecido adiposo periférico (11).

Pacientes obesos têm uma maior depuração metabólica da taxa de cortisol e um aumento secundário na secreção de ACTH-cortisol (9). Estudos recentes têm demonstrado que este aumento no clearance de cortisol em obesos parece ser secundário a inibição da 11 $\beta$ -HSD1 no fígado e que essa mudança no set-point de conversão de E para F para E, aumenta a liberação de cortisol e provoca estimulação compensatória do eixo hipotálamo hipófise adrenal (HAA) para manter os níveis de cortisol circulantes normais (9).

Marin e cols. encontraram que o cortisol urinário correlaciona-se diretamente com a relação C/Q, uma das medidas clínicas da centralização de gordura corporal, e que a hiperatividade do eixo HHA na obesidade central poderia estar associada a um aumento do volume das glândulas adrenais (13). Num estudo com 52 mulheres com diferentes graus de corpulência, submetidas a estudo com tomografia computadorizada para medir a gordura visceral e o volume das adrenais foi encontrada correlação significativa entre a relação C/Q e o volume das adrenais, o que corrobora com a teoria de que a obesidade central-visceral relaciona-se a um aumento da atividade do eixo HAA (expressa anatomicamente por um

aumento do volume das adrenais em pacientes com obesidade visceral) e a uma diminuição da sua supressibilidade (13).

Estudos recentes têm avaliado a atividade da 11 $\beta$ -HSD-1 no tecido adiposo em humanos. Rask e cols., em 2001, avaliaram homens saudáveis que foram submetidos à biópsia de tecido adiposo subcutâneo abdominal, e verificaram que quanto maior o IMC, maior a atividade da 11 $\beta$ -HSD-1 (11). Neste estudo não encontramos correlação significativa entre níveis de cortisol e IMC, mas houve correlação positiva tanto do cortisol sérico quanto da relação F/E com a relação cintura/quadril, mostrando ser esta variável antropométrica melhor marcador de adiposidade que o IMC neste modelo.

Em resumo, o cortisol sérico e a relação F/E apresentaram-se em níveis significativamente mais elevados no grupo com DIGH, podendo representar um aumento da atividade da enzima 11 $\beta$ -HSD-1. Encontramos ainda aumento da relação C/Q nos indivíduos afetados (DIGH) em comparação ao grupo controle e correlação positiva desta relação com nível sérico de cortisol e relação F/E. Os níveis de colesterol total apresentaram tendência a valores mais altos no grupo com DIGH, mas o LDL-c e o HDL-c não demonstraram diferença estatisticamente significativa entre os grupos, embora a média de LDL-c tenha sido maior no grupo DIGH. Concluindo, os indivíduos com DIGH apresentam cortisol e relação F/E mais elevados, o que pode contribuir para o aumento da relação C/Q e da adiposidade visceral encontrados nestes pacientes. Estas alterações hormonais, bioquímicas e de composição corporal são conhecidos fatores associados à resistência insulínica e risco cardiovascular, desfechos não encontrados nesta população, permanecendo um paradoxo neste modelo de DGH.

## REFERÊNCIAS

1. Oliveira CRP, Pereira RMC, Barreto-Filho JAS, Aguiar-Oliveira MH. Consequências em Longo Prazo da Deficiência do Hormônio de Crescimento. **Arq Bras Endocrinol Metab** 2008;52(5):745-749.
2. Spina LDC, Soares DV, Conceição FL, Brasil RRLO, Silva EMC, Lobo PM, et al. Avaliação do Metabolismo Glicídico e da Gordura Visceral em Adultos Deficientes de Hormônio de Crescimento. **Arq Bras Endocrinol Metab** 2002; 46(5):536-543.
3. Gleeson H, Barreto ESA, Salvatori R, Costa L, Oliveira CRP, Pereira RMC, et al. Metabolic effects of growth hormone (GH) replacement in children and adolescents with severe isolated GH deficiency due to a GHRH receptor mutation. **Clin Endocrinol** 2007; 66: 466–474.
4. Jallad RS, Bronstein MD. Deficiência de GH na Vida Adulta: Como Diagnosticar e Quando Tratar. **Arq Bras Endocrinol Metab** 2008; 52(5):861-871.
5. Oliveira CRP, Salvatori R, Nóbrega LMA, Carvalho EOM, Menezes M, Farias CT, et al. Sizes of abdominal organs in adults with severe short stature due to severe, untreated, congenital GH deficiency caused by a homozygous mutation in the GHRH receptor gene. **Clin Endocrinol** 2008; 69:153–158.
6. Souza AHO, Salvatori R, Martinelli Jr CE, Carvalho WMO, Menezes CA, Barreto ESA, et al. Hormônio de crescimento ou somatotrófico: novas perspectivas na deficiência isolada de GH a partir da descrição da mutação no gene do receptor do GHRH nos indivíduos da cidade de Itabaianinha, Brasil. **Arq Bras Endocrinol Metab** 2004; 48(3):406-413.
7. Barreto-Filho JAS, Alcântara MRS, Salvatori R, Barreto MA, Sousa ACS, Bastos V, et al. Familial Isolated Growth Hormone Deficiency is Associated with Increased Systolic Blood Pressure, Central Obesity, and Dyslipidemia. **J Clin Endocrinol Metab** 2002; 87(5):2018–2023.
8. Barreto ESA, Gill MS, Freitas MES, Magalhães MMG, Souza AHO, Aguiar-Oliveira MH, et al. Serum leptin and body composition in children with familial GH deficiency (GHD) due to a mutation in the growth hormone-releasing hormone (GHRH) receptor. **Clin Endocrinol** 1999; 51:559–564.
9. Stewart PM, Toogood AA, Tomlinson JW. Growth Hormone, Insulin-Like Growth Factor-I and the Cortisol-Cortisone Shuttle. **Horm Res** 2001; 56(suppl 1):1–6.
10. Martins MRA, Abucham J. Impacto do Tratamento com GH sobre as Funções Tireoidiana e Adrenal. **Arq Bras Endocrinol Metab** 2008; 52(5):889-900.
11. Lordelo RA, Mancini MC, Cercato C, Halpern A. Eixos Hormonais na Obesidade: Causa ou Efeito. **Arq Bras Endocrinol Metab** 2007; 51(1):34-41.
12. Aguiar-Oliveira MH, Oliveira FT, Pereira RMC, Oliveira CRP, Balckford A, Valenba EHO, Santos EG, et al. Longevity in Untreated Congenital Growth Hormone Deficiency Due to a Homozygous Mutation in the GHRH Receptor Gene. **J Clin Endocrinol Metab** 2010; 95: 714-21.

13. Matos AFG, Moreira RO, Guedes EP. Aspectos Neuroendócrinos da Síndrome Metabólica. **Arq Bras Endocrinol Metab** 2003; 47/4: 410-421.

## TABELAS

**Tabela 1.** Distribuição dos dados gerais e antropométricos dos indivíduos deficientes de GH e controles.

	DIGH	n DIGH	CO	n CO	P
<b>Idade</b>	39,3 ± 12,0	23	40,5 ± 9,7	21	0,71
<b>Sexo</b>	11 (M) 12 (F)	23	8 (M) 13 (F)	21	>0,05
<b>IMC</b>	23,9 ± 5,0	23	25,7 ± 4,5	20	0,22
<b>EDP altura para idade</b>	-5,83 ± 1,49	23	-0,79 ± 0,83	20	<b>&lt;0,0001</b>
<b>Relação C/Q</b>	0,98 ± 0,06	23	0,89 ± 0,07	18	<b>&lt;0,0001</b>

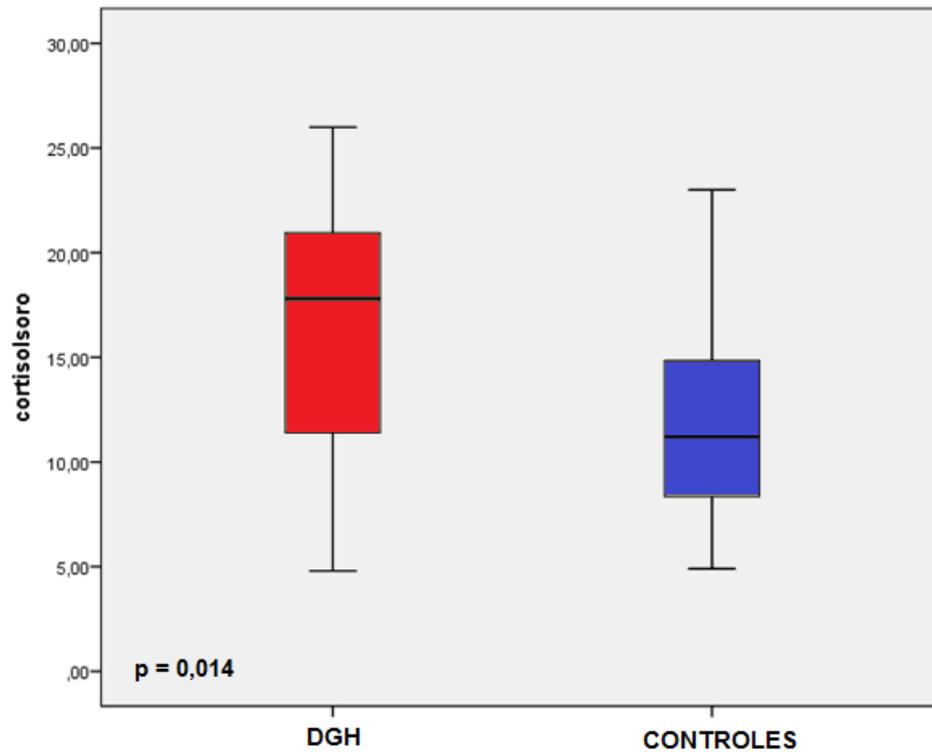
\* DIGH: indivíduos com deficiência isolada de GH; CO: grupo controle; n DIGH: número de indivíduos avaliados no grupo DIGH; n CO: número de indivíduos avaliados no grupo controle; p: valor - teste T de Student pareado; EDP altura para idade: escore desvio padrão altura para idade; relação C/Q: relação cintura quadril.

**Tabela 2.** Distribuição dos dados laboratoriais dos indivíduos deficientes de GH e controles.

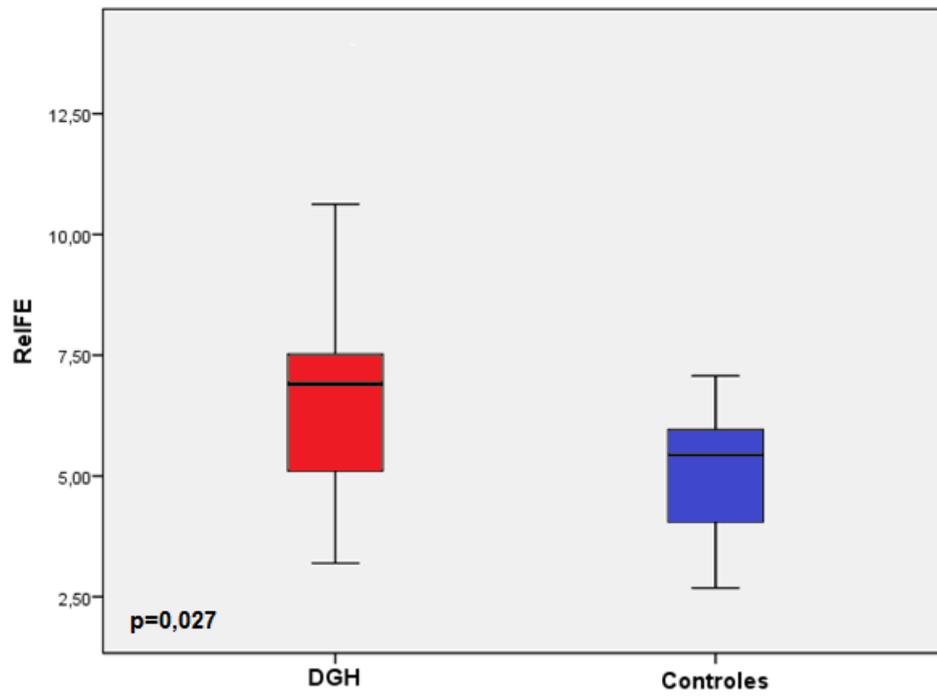
	<b>DIGH</b>	<b>CO</b>	<b>P</b>
	<b>(n = 23)</b>	<b>(n = 20)</b>	
<b>IGF1 (ng/mL)</b>	33,95 ± 20,79	176,56 ± 73,4	<b>&lt;0,0001</b>
<b>HDL-c (mg/dL)</b>	53,17 ± 11,86	49,05 ± 12,01	0,26
<b>LDL-c (mg/dL)</b>	120,35 ± 39,75	103,79 ± 25,80	0,12
<b>Colesterol total (mg/dL)</b>	198,96 ± 50,47	173,10 ± 29,57	<b>0,051</b>
<b>Cortisona (E) (ng/dL)</b>	2,42 ± 0,65	2,24 ± 0,42	0,32
<b>Cortisol (F) (microg/dL)</b>	16,38 ± 6,55	11,80 ± 4,59	<b>0,014</b>
<b>Relação F/E</b>	6,78 ± 2,57	5,21 ± 1,67	<b>0,027</b>

\* DIGH: indivíduos com deficiência isolada de GH; CO: grupo controle; p: significância; relação F/E: relação cortisol/cortisona.

## GRÁFICOS



**Gráfico 1.** Comparação do cortisol sérico entre os grupos DGH e controle.



**Gráfico 2.** Comparação da relação cortisol / cortisona (ReIFE) entre os grupos DGH e controle