

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

JULIANNE ALVES MACHADO

**DISTRIBUIÇÃO DA GORDURA CORPORAL EM
INDIVÍDUOS COM DEFICIÊNCIA ISOLADA DO
HORMÔNIO DE CRESCIMENTO**

Aracaju/SE
2013

JULIANNE ALVES MACHADO

**DISTRIBUIÇÃO DA GORDURA CORPORAL EM
INDIVÍDUOS COM DEFICIÊNCIA ISOLADA DO
HORMÔNIO DE CRESCIMENTO**

Monografia apresentada à Universidade Federal de Sergipe como requisito parcial à conclusão do curso de Medicina do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde.

Orientadora: Prof^a Ma. Elenilde Gomes Santos

Co-orientador: Prof. Manuel Hermínio de ^a Oliveira

Aracaju/SE
2013

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

**DISTRIBUIÇÃO DA GORDURA CORPORAL EM INDIVÍDUOS COM
DEFICIÊNCIA ISOLADA DO HORMÔNIO DE CRESCIMENTO**

Monografia apresentada à Universidade Federal de Sergipe como requisito parcial à conclusão do curso de Medicina do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde.

Aracaju, ____/____/____

Autor: Julianne Alves Machado

JULIANNE ALVES MACHADO

DISTRIBUIÇÃO DA GORDURA CORPORAL EM INDIVÍDUOS COM DEFICIÊNCIA ISOLADA DO HORMÔNIO DE CRESCIMENTO

Monografia apresentada à Universidade Federal de Sergipe como requisito parcial à conclusão do curso de Medicina do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde.

Aprovada em ____/____/____

Orientadora: Prof^a Ma. Elenilde Gomes Santos
Universidade Federal de Sergipe

BANCA EXAMINADORA

Universidade Federal de Sergipe

Universidade Federal de Sergipe

Universidade Federal de Sergipe

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus pela constante presença em minha vida, guiando meus passos, permitindo que eu alcance meus objetivos e iluminando toda minha trajetória nesses anos de faculdade.

A minha mãe, Selma, e a meu pai, Nairson, por serem os grandes responsáveis por tudo que sou hoje, por serem o meu grande exemplo, a minha fonte de amor, educação, humildade e perseverança.

A minha querida orientadora, Dra Elenilde Gomes Santos, pelo apoio durante a pesquisa, pelos ensinamentos, pela amizade e por ser um exemplo de professora, médica e ser humano.

A todos os colegas do grupo de pesquisa, em especial a Dr. Manuel Hermínio pela compreensão, paciência e ensinamentos.

Aos anões de Itabaianinha por nos receber sempre de maneira acolhedora e com muita alegria em todos os momentos da pesquisa.

A todos que direta ou indiretamente contribuíram de alguma maneira para a finalização dessa monografia.

SUMÁRIO

I Revisão de Literatura.....	2
1.1 Hormônio de crescimento	2
1.2 IGFs.....	5
1.3 Deficiência de GH	7
1.4 Itabaianinha.....	9
1.5 DGH e composição corporal	10
1.6 Densitometria	12
Referências Bibliográficas	15
II Normas para publicação	21
III Artigo original	27
Resumo	28
Abstract	29
Introdução	30
Materiais e métodos	32
Resultados	33
Discussão	34
Referências Bibliográficas	37
Tabelas	41
Gráficos	43

I REVISÃO DE LITERATURA

1.1 HORMÔNIO DE CRESCIMENTO

Os hormônios do eixo GH-IGF constituem a via principal de ação dos fatores de crescimento. O GH é um hormônio somatotrófico secretado pelo lobo anterior da hipófise que se liga a receptores nos tecidos-alvo com o objetivo de estimular o crescimento, promover metabolismo dos carboidratos, lipídios e proteínas, além de agir no metabolismo ósseo e composição corporal (HERRINGTON, 2001).

A sua produção tem início com a transcrição do gene GH-1, que possui cinco éxons na sua estrutura. Este gene está no braço longo do cromossomo 17, na posição 21, e é seletivamente transcrito nos somatotrofos, sendo responsável pela síntese do GH hipofisário. O principal produto do gene GH-1 (cerca de 90% do total) origina-se da remoção de todos os seus íntrons, formando um RNA mensageiro que codifica uma molécula de GH com 191 aminoácidos. Este hormônio é constituído por uma cadeia única de 198 aminoácidos com duas pontes dissulfídricas internas, o que confere a esta estrutura um peso molecular de 22 kDa. Seu efeito é antagonista à insulina, sendo anabólico e lipolítico, pois está envolvido no aumento da metabolização de ácidos graxos do tecido adiposo e na utilização de carboidratos e velocidade da síntese protéica (BROWN, 2005; HUBER, 2005). A glicina, particularmente, é o aminoácido mais importante para a atividade biológica do GH (CHOWEN, 2004).

A secreção de GH ocorre em pulsos e é controlada pelo hipotálamo através do Hormônio Liberador do Hormônio do Crescimento (GRHR) e pelo Hormônio Inibidor do Hormônio do Crescimento (GHIH), este conhecido como somatostatina. A somatostatina exerce um efeito inibitório, enquanto o GHRH e a ghrelina estimulam a secreção de GH por intermédio de receptores específicos distintos acoplados à proteína G (ROSICKA, 2002). No organismo, o GHR se apresenta na forma de dímero e exhibe alterações conformacionais quando ligado ao GH, permitindo a transfosforilação dos hemirreceptores e

conseqüentemente, das proteínas responsáveis pela sinalização intracelular (BROWN, 2005). O GHRH é um hormônio formado por 42 a 44 aminoácidos. Suas células secretoras se originam do núcleo arqueado do hipotálamo e seus axônios se projetam à eminência mediana e terminam nos capilares do sistema portal da hipófise para estimular a liberação de GH. Sua meia-vida é de 3 a 6 minutos, pois há uma enzima no plasma que consegue inativá-lo rapidamente. Além do hipotálamo, o pâncreas, as gônadas e o intestino podem sintetizar GHRH (GUSTAT, 2000; YU, 2010). A somatostatina é um tetrapeptídeo cíclico sintetizado nos núcleos paraventriculares e preópticos mediais do hipotálamo anterior. Ela inibe a produção de AMP cíclico através da adenilciclase, resultando na inibição da secreção de GH e depleção dos somatotrofos, ocasionando o nanismo (GUSTAT, 2000; GHIGO, 2007). A ghrelina possui seu gene localizado no 3q25-26 e é composto de quatro éxons que codificam uma molécula com 117 aminoácidos. O hormônio maduro, no entanto, contém 28 aminoácidos. É produzida principalmente nas células oxínticas do estômago e, em menor número, nos núcleos arqueado, ventro-medial e infundibular do hipotálamo. Ela regula a liberação de GH, agindo sobre o receptor GHS em somatotrofos. Também pode estar envolvida na regulação da ingestão de alimentos (CARROL, 1998; OK-KYEONG, 2010).

Normalmente há de 6 a 10 pulsos secretórios de GH durante as 24h, principalmente no início das fases III e IV do sono com meia-vida de aproximadamente 20 minutos. Os pulsos de GH variam com a idade, sendo a puberdade o período de pico de secreção e decaindo progressivamente na vida adulta. Fatores periféricos como tiroxina, glucagon, esteróides sexuais, dopamina, hipoglicemia e alguns hexapeptídeos sintéticos (GH releasing peptides [GHRPs]) estimulam a secreção de GH, atuando no hipotálamo e/ou na hipófise (BARRETO-FILHO, 2006; BARETTO, 1999). Os glicocorticoides estimulam, agudamente, a secreção de GH (base para o teste de estímulo com a dexametasona), porém, cronicamente, inibem sua secreção. Já os estrogênios exógenos inibem a secreção de somatostatina, levando ao aumento da secreção de GH (CASAGRANDE, 2007). Algumas doenças metabólicas como diabetes mellitus, obesidade, desnutrição e jejum alteram a secreção de GH. Desnutrição e jejum prolongado aumentam a frequência e a amplitude de pulso do GH. O aumento dos níveis plasmáticos de ácidos graxos

livres aumenta os níveis de somatostatina. A hiperglicemia aguda estimula a secreção de somatostatina e bloqueia secreção de GH mediada pelo GHRH. Já a hipoglicemia é um potente estímulo para secreção de GH, o que o faz ser usado como teste de estímulo para diagnosticar a deficiência de GH (PAULA, 2009; PEREIRA, 2008). Quando pacientes possuem déficit do hormônio adrenocorticotrófico a reposição de glicocorticoide parece ser necessária para que ocorra secreção normal do GH. (BARRETO-FILHO, 2006; BRIOWN, 2005; BARETO, 1999; OLIVEIRA, 2008). O sistema de feedback negativo exercido pelo GH e pelos IGFs regula as concentrações de GHRH e de somatostatina ou atuam diretamente nas células hipofisárias regulando a secreção de GH. (TAUBER, 2003).

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. Atualmente, duas GHBPs foram identificadas: uma glicoproteína de 60 kD, de alta afinidade, responsável por 80-90% da atividade carreadora do GH plasmático, e outra GHBP de menor afinidade e maior capacidade de ligação (principalmente a isoforma 20 kD), com peso molecular de 100 kD (MARZULLO, 2001).

Portanto, o GHRH e a somatostatina ligam-se a receptores de superfície de células específicos que interagem com proteínas G, Gs (GHRH) ou Gi (somatostatina), resultando na secreção ou inibição da liberação do GH. Logo, atuam de modo antagônico na transdução de sinais. O GHRH induz seletivamente a transcrição do gene do GH e a liberação do hormônio, além de determinar a atividade mitótica dos somatotrofos. A somatostatina suprime o GH basal, a amplitude e a frequência do GH. Ela diminui a resposta do GH aos secretagogos sem alterar os níveis de seu RNA mensageiro, além de reduzir os níveis séricos do hormônio tireoestimulante (TSH) em indivíduos normais e hipotireoideos e diminuir a liberação de TSH em resposta ao hormônio liberador de tireotropina (TRH) (GUSTAT, 2000; ALCANTARA, 2006).

1.2 IGFs

O IGF-1 ou somatomedina é um peptídeo que atua como regulador positivo na proliferação e diferenciação celular. Primariamente, produzido pelo fígado, sob controle do hormônio do crescimento (GH), o IGF-1 é secretado na circulação e transportado por proteínas ligadoras de IGF (IGFBPs), sendo transportados até seus tecidos-alvos. Além dessa atuação endócrina, o IGF-1 também pode atuar em diversos tecidos de forma autócrina ou parácrina, podendo agir como regulador do crescimento. (FISKER, 1999; OLIVEIRA, 2006). Nestes casos o IGF-1 pode ser produzido e secretado localmente. Esta ação localizada do IGF-1, bem como o estímulo para sua produção e de suas proteínas ligadoras, originou um conceito chamado de sistema IGF. (JUNIOR, 2002). Em ambos os casos o IGF-1 atua através da sinalização mediada por seu receptor de membrana (IGF-IR). O IGF-IR é um receptor do tipo tirosina-cinase, o qual pertence à família do receptor de insulina (RTK classe II) classe em que também estão classificados o receptor de insulina IR e IRR (MARZULLO, 2001; FROMENT, 2007).

Em relação ao processo de crescimento, a herança genética e os componentes do eixo GH-IGF são os fatores que influenciam diretamente. Com o advento de ensaios confiáveis, o IGF-1 está fazendo parte dos distúrbios relacionados ao GH. (HERRINGTON, 2001; OLIVEIRA, 2007; OLIVEIRA 2008; PAULA, 2009; CASAGRANDE, 2007; SALVATORI, 2006; GONDO, 2007). Comparado ao GH, o IGF-1 apresenta maior facilidade de dosagem, pois possui meia-vida longa e representa mais adequadamente os níveis de GH do que uma única medida aleatória de GH. (CHOWEN, 2004; CASAGRANDE 2007). O método mais comumente utilizado consiste na acidificação com etanol, considerando o conceito de que as moléculas com maior peso precipitam na presença dessa substância. A acidificação permite que as moléculas de IGF presentes na amostra se dissociem das IGFBPs e estas precipitam. As únicas IGFBPs que não são eficientemente precipitadas com essa metodologia são as IGFBP 1 e 4 (CHOWEN, 2004; CASAGRANDE 2007; JUNIOR, 2008).

O GH exerce sua ação sobre o crescimento mediado pela regulação do sistema IGF. A atuação direta ou indireta do GH nos tecidos-alvos é através do

fator de crescimento semelhante à insulina (IGF-1/somatomedina). Os IGFs (1 e 2) são fatores de crescimento produzidos na maioria dos órgãos e tecidos do organismo, não existindo um órgão de armazenamento. Independente do local onde foi produzido o IGF é fundamental para o crescimento adequado, isso reforça a importância das ações endócrinas, parácrinas e autócrinas dos IGFs (YAKAR, 2002).

A Teoria da Somatomedina foi demonstrada pela primeira vez em 1957. Essa teoria consiste na idéia de que a ação do GH sobre o crescimento esquelético seria uma ação indireta mediada pelo IGF. Porém, também há a Teoria do Efeito Duplo o qual afirma que o GH, além de seu efeito mediado por IGF-1, possui uma ação direta nos ossos através de seu receptor (GH-R) resultando na diferenciação dos pré-condrócitos em condrócitos jovens. (SALOMON, 1989). Logo, além da ação por IGF, o GH exerce sua ação através de um receptor específico, o GH-R. Este se apresenta na forma de dímero e sofre alterações na sua conformação após se ligar ao GH. Essa ligação permite a transfosforilação dos hemi-receptores e das proteínas que realizam a sinalização intracelular (PEREIRA, 2008).

O IGF-1 e o IGF-2 estão ligados a uma das seis proteínas de ligação circulantes (IGFBP-1 a IGFBP-6) de alta afinidade que os transportam, modulam suas ações, regulam sua bioatividade e facilitam seu armazenamento em fluidos extracelulares. A IGFBP-3 tem peso molecular de 29 kDa em sua forma não-glicosilada e de 39 a 42 kDa nas formas glicosiladas. Ela é a principal proteína carreadora de IGF-1 e IGF-2 na circulação humana, cujas ações podem ser incrementadas ou inibidas. A concentração sérica de IGFBP-3 aumenta após a administração de GH, tanto em deficientes de GH como em indivíduos saudáveis e declina após a administração de IGF-1, refletindo a secreção de GH nas crianças e adolescentes (BROWN, 2005; GHIGO, 2007).

Cerca de 85-90% dos IGFs circulantes estão na forma de um complexo de grande peso molecular que não consegue atravessar a barreira endotelial, logo, detêm as IGFs na corrente sanguínea. Esse complexo é uma associação da IGFBP-3, da molécula de IGF e a subunidade ácido lábil (ALS). Tal complexo aumenta a vida média da IGF para 12 a 15 horas (SALVATORI, 2002).

O GH é um dos principais promotores da produção de IGF-1 na vida pós-natal. Entretanto, o estado nutricional e o aporte proteico-calórico também desempenham papel relevante, principalmente nos primeiros anos de vida. A concentração de IGF-1, baixa ao nascimento, eleva-se lenta e gradualmente durante a infância, apresenta pico significativo durante a puberdade e volta a cair na idade adulta, estabilizando-se em patamares superiores aos observados na infância. (CASAGRANDE, 2007).

1.3 DEFICIÊNCIA DE GH

Define-se como baixa estatura, estatura abaixo do segundo desvio padrão (DP) negativo ou do terceiro percentil para idade cronológica e sexo, quando comparada a referências obtidas por meio de amostras adequadas de uma população normal. Os problemas advindos dessa definição arbitrária envolvem principalmente crianças de etnias diferentes da população que deu origem à referência. Além disso, o fator hereditário não é considerado. A definição da estatura-alvo familiar e a construção de gráficos que avaliem a estatura da criança em relação à de seus pais contribuem para uma melhor avaliação (BARBOSA, 2009).

A baixa estatura decorrente de causas não endócrinas pode ser consequente a defeitos intrínsecos na placa de crescimento (osteocondrodisplasias), anormalidades cromossômicas (autossômicas ou de cromossomos sexuais) ou pode ser secundária a doenças crônicas, nutrição inadequada ou privação psicossocial. Entre as causas endócrinas de baixa estatura, encontram-se o hipotireoidismo, excesso de glicocorticoides (como na síndrome de Cushing), raquitismo, pseudohipoparatiroidismo, situações relacionadas à deficiência de hormônios sexuais (hipogonadismo) e alterações envolvendo o eixo GH-IGF-I (MARTINELLI, 2008).

O modelo de resistência hormonal, por problemas nos seus receptores, teve o seu primeiro exemplo definido no eixo GH-IGFs, quando Laron descreveu a Síndrome de Resistência ao GH caracterizada por mutações no receptor do GH, o GH-R (SOUZA, 2004). Outro modelo de resistência é

definido pelas mutações no GHRH-R, ou resistência ao GHRH, causando uma deficiência genética isolada e grave do GH, cuja expressão fenotípica completa pode ser estabelecida em Itabaianinha pelo grande número de indivíduos de várias gerações envolvidos. (SOUZA, 2004).

A DGH pode ser classificada usando critérios como época de início da deficiência, etiopatogenia, grau de deficiência de GH no teste de estímulo e presença concomitante de outras deficiências hipofisárias (GHIGO, 2007). Pode ter tido início na infância ou se desenvolver na vida adulta. Ela pode ser isolada ou ser associada à deficiência de outros hormônios hipofisários. Pode ser esporádica ou familiar. Por meio dos testes de estímulo para GH, pode-se classificá-la em DGH parcial ou grave. No entanto, há necessidade de mais estudos clínicos que possam caracterizar a DGH parcial como entidade clínica, diferenciando-a das causas fisiológicas de redução da secreção de GH (por exemplo, idade). No caso da Deficiência de GH familiar, ela é dividida em deficiência de GH isolada (DIGH) ou associada a déficit de múltiplos hormônios hipofisários. A DGH pode ser de origem hipofisária, hipotalâmica ou ambas. Em relação às suas causas, as neoplasias da região hipotálamo-hipofisária (adenomas hipofisários, craniofaringeomas, meningeomas etc.) e/ou seus tratamentos (cirurgia, radioterapia) permanecem como as causas mais prevalentes. (JALLAD, 2008).

A do tipo esporádica é dividida em causas congênitas (deficiência ou ausência do gene para o GH, defeitos da linha média, síndromes de Prader-Willi e Laurence-Moon-Biedl, síndrome da sela vazia por agenesia, hipoplasia ou ectopia da hipófise), adquiridas (tumores intracranianos, doenças hematológicas, autoimunes e granulomatosas, infecções pré-natais e do sistema nervoso central, radioterapia craniana), variantes (síndrome de Laron, GH biologicamente inativo) e idiopáticas (possível associação ao trauma intrauterino ou perinatal) (SALVATORI, 2002).

De acordo com os níveis séricos de GH e o padrão genético, podemos classificar a doença em:

a) **Tipo IA:** é uma herança autossômica recessiva onde há uma deleção do geneGH-1, com níveis séricos ausentes de GH. É a forma mais grave. Os pacientes desenvolvem anticorpos de anti-G. Não há a possibilidade de tratamento com GH.

b) **Tipo IB:** forma mais frequente, herança autossômica recessiva, com níveis de GH severamente diminuídos, mas detectáveis. Pacientes respondem bem à terapia com GH, pois não desenvolvem anticorpos anti-GH.

c) **Tipo II:** herança autossômica dominante, com níveis séricos de GH severamente diminuídos. Não desenvolvem anticorpos anti-GH e respondem bem à terapia com GH. Apresentam níveis séricos de GH reduzidos, porém detectáveis, geralmente com boa resposta ao tratamento com GH exógeno.

d) **Tipo III:** herança ligada ao cromossomo X. É a forma mais rara de DIGH. Podevir associada à hipogamaglobulemia, sem alteração no gene GH-1. (SOUZA, 2004)

Para auxiliar no diagnóstico da deficiência de GH, a medida de IGF-1 sérico tem um valor limitado no diagnóstico em adultos. A detecção de IGF-1 abaixo do normal é sugestiva de deficiência de GH, no entanto, uma grande proporção de adultos com deficiência de GH documentada através de testes de estímulo têm IGF-1 sérico dentro dos valores de normalidade (MARZULLO, 2001).

1.4 DGH DE ITABAIANINHA

Na cidade de Itabaianinha, região Centro-Sul de Sergipe, foi realizado um estudo com os indivíduos da região com Deficiência Isolada do Hormônio do Crescimento, onde há alto grau de consangüinidade e alta freqüência fenotípica. Nessa região, os anões, a princípio confundidos com os portadores de resistência ao GH, na realidade são homozigóticos para uma mutação tipo *splicing*, portanto a DIGH é conseqüência da mutação homozigótica recessiva na posição 5' do íntron 1 (c.57 +1 G→A) do gene do GHRH-R, no sítio doador de emendas com uma substituição de uma Guanina por Adenina (SALVATORI, 2006; SOUZA, 2004). Esta mutação leva a uma severa deficiência de GH, pois impede a formação do RNA mensageiro do GHRH-R, abolindo completamente sua expressão. O GHRH-R é um receptor acoplado à proteína G e possui um domínio N terminal extracelular, 7 hélices intramembrânicas e uma extremidade C intracelular. A ligação do GHRH ao GHRH-R na superfície dos somatotrófos leva ao aumento da atividade da adenilciclase, síntese do AMPc, ativação da via da proteína cinase A, causando proliferação celular e secreção de GH.

Esse modelo homogêneo de deficiência genética isolada e grave do GH faz dos indivíduos de Itabaianinha o grupamento familiar mais importante já descrito, constituindo-se uma população ideal para definir, com precisão, a sua expressão fenotípica e suas consequências. (SOUZA, 2004).

1.5 DGH E COMPOSIÇÃO CORPORAL

A deficiência do GH de Itabaianinha provoca importantes modificações metabólicas e na composição corporal. As crianças apresentam uma redução da massa magra, que persiste na puberdade e na fase adulta. O percentual da massa gorda é a imagem em espelho da redução da massa magra, sendo maior em todas as idades. Os níveis de colesterol total e LDL são mais elevados que nos controles em crianças e adultos (GLEESON, 2007; GLEESON, 2002; BARRETO-FILHO, 2002). A pressão sistólica é mais elevada que nos controles, porém sem sinais de remodelamento cardíaco à ecocardiografia (BARRETO-FILHO, 2002). Estes dados sugerem a existência de fatores de risco cardiovascular nestes indivíduos, porém não foi observada maior frequência de doença vascular ateromatosa nesta população, sendo a longevidade deste grupo semelhante à da população da região sem DGH (SOUZA, 2004).

O aspecto fundamental na DIGH dos pacientes estudados é a alteração da composição corporal, que estabelece nos adultos um padrão de quantidade de massa magra bastante reduzida, com o percentual de gordura aumentado (BARRETO-FILHO, 2002).

Em geral, quando o indivíduo apresenta aumento da massa gorda há correlação com a queda da secreção de GH, além de estar associada também com redução de massa magra e densidade óssea. (DEMPSTER, 1995). Estudos iniciais demonstraram uma redução média de 7-8% de massa magra corresponde a aproximadamente 4 kg de tecido magro (SALOMON, 1989; FRISARD, 2005). Já a distribuição da massa gorda foi avaliada em estudos que comprovaram que seu excesso se acumula na região abdominal central em maior parte no componente visceral, havendo relação com aumento do

risco de mortalidade e morbidade cardiovascular. Considerando a terapia com reposição de GH, houve redução de massa gorda numa média de 4-6kg de gordura (SALOMON, 1989; VAN DER KOOY, 1993).

Os efeitos do GH na composição corporal são bastante conhecidos, sendo observada redução da massa magra e aumento da massa gorda de predomínio truncal, na deficiência de GH. Há vários estudos que investigaram o efeito do GH na distribuição de gordura. Eles demonstraram um aumento de massa magra e redução de massa gorda após reposição de GH (SALOMON, 1989; OLIVEIRA, 2003). Além disso, estudos utilizando TC e RNM mostraram que há redução da massa gorda abdominal principalmente devido a uma redução da massa gorda visceral (YU, 2010). O achado dos estudos que mostram gordura visceral aumentada está de acordo com o descrito na literatura para deficiência de GH e mantém a composição corporal desfavorável como mais um fator de risco cardiovascular neste grupo. (BARETTO, 1999; YU, 2010; OLIVEIRA, 2012; OLIVEIRA, 2003). Este aumento da gordura corporal está frequentemente associado a alterações metabólicas importantes e às doenças crônicas, como diabetes, hipertensão arterial e dislipidemias. (BARETTO, 1999).

A DGH produz aumento na gordura abdominal visceral o que não acontece com a gordura subcutânea, permanecendo, assim, o achado de obesidade visceral sem aumento da mortalidade cardiovascular e da resistência insulínica no grupo DIGH por mutação no gene do GHRH-R. Em modelos até então já estudados a deficiência isolada e genética do GH e obesidade visceral não implicam em risco cardiovascular aumentado (OLIVEIRA, 2008).

1.6 DENSITOMETRIA

A densitometria ou DXA (Dual-energy x-ray absorptometry) ocupa o centro da atenção no processo diagnóstico da osteoporose e outras condições que cursam com alterações da densidade óssea, além de ser capaz de discriminar densidades dos tecidos corporais. Esta técnica baseia-se na suposição de que o corpo é formado por 3 compartimentos: gordura, mineral ósseo e tecido magro não ósseo, todos com densidades diferentes. O raio x da DXA tem potência constante e um filtro de extremidade cerium (K), para gerar dois picos de energia (40 KeV e 70 KeV). Com isso, a atenuação do tecido mole pode ser medida em vez de estimada. O fluxo de fóton de um feixe de raio x é maior que o fluxo de fóton do isótopo ^{153}Gd tendo como vantagem reduzir o tempo do exame e a radiação. A DXA é altamente confiável, o erro padrão de estimativa (EPE) para o conteúdo do mineral ósseo total e para a densidade mineral óssea, é de 50 g e $< 0.01 \text{ g/cm}^2$, ou 1.8% e 0,8%, respectivamente. (VAN DER KOOY, 1993). Sendo capaz de medir além da massa óssea, o conteúdo de gordura e de tecidos livres de gordura (massa magra) em cada segmento do corpo, bem como sua distribuição percentual segmentar e total. Essa capacidade do exame promove auxílio na avaliação de risco cardiovascular, acompanhamento de massa gorda/magra e perdas musculares patológicas. Em recentes estudos a DXA vem sendo apresentada como uma ferramenta capaz de avançar no auxílio na avaliação do conteúdo de gordura, massa magra e massa óssea, além do equilíbrio muscular.

O exame utilizado muitas vezes como uma alternativa à DXA seria a bioimpedância. Esse exame consiste na utilização de corrente elétrica alternada de baixa energia e alta frequência por meio de um biocondutor que utiliza as diferentes propriedades elétricas do corpo humano para separar e quantificar os componentes. A Ressonância Nuclear Magnética e a Tomografia Computadorizada também são capazes de avaliar a composição corporal, porém com um custo bastante elevado. (FRISARD, 2005; TAUBER, 2003; OLIVEIRA, 2003).

Segundo a Sociedade Brasileira de Densitometria Clínica, a tecnologia da DXA é baseada em tubos de raios-x especiais, múltiplos detectores de

imagem e softwares com novos algoritmos, que tornaram os equipamentos capazes de compartimentalizar o corpo todo e avaliar suas regiões em separado: massa gordurosa, massa magra (muscular) e conteúdo mineral ósseo. A técnica assume que o conteúdo mineral é diretamente proporcional à quantidade de energia fotônica absorvida pelo osso estudado. Estabelece o R-value para calibração (média do coeficiente de atenuação de massa de tecido mole a 44 e 100keV). Blocos de músculo de densidade e concentração de gordura conhecidas foram escaneados para calibração inicial e posteriormente blocos da calibração são usados diariamente reproduzindo este tecido de composição uniforme. Basicamente os três maiores componentes do corpo em nível tecidual são: ossos, músculos e gordura. As diferenças na quantidade destes tecidos são responsáveis por amplas variações na massa corporal entre os indivíduos, considerando-se as particularidades entre os gêneros e faixas etárias (GATELY, 2003).

De acordo com Ellis (2001), dentre as técnicas utilizadas para avaliação corporal temos: indicadores antropométricos e dobras cutâneas; medidas do volume corporal; medidas de volume hídrico corporal, incluindo métodos de bioimpedância; técnicas de imagem corporal, que incluem tomografia, a ressonância magnética e a absorciometria de feixe duplo (DXA – *dual X-ray absorptiometry*). A escolha do método a ser utilizado dependerá de quais compartimentos corporais se pretende determinar, além de viabilidade do método. A utilização da DXA é considerada padrão ouro para análise da composição corporal. (BRODIE, 1998).

Há diversos métodos para análise da composição corporal, porém para escolher adequadamente é necessário saber a limitação e a validade de cada um para que as estimativas obtidas sejam confiáveis. Os métodos mais sofisticados e considerados mais precisos, como a pesagem hidrostática e a absorção do raios-X de dupla energia (DEXA) permitem quantificar os componentes corporais, enquanto que a tomografia computadorizada e a ressonância nuclear magnética quantificam a gordura localizada (HORLICK, 2004).

Existem métodos de menor custo e de maior praticidade que costumam ser empregados freqüentemente como índice de massa corporal (IMC), circunferência e relação cintura-quadril, medidas de dobras cutâneas,

bioimpedância elétrica, porém não apresentam resultados detalhados e específicos como a TC ou a RNM, embora sejam técnicas de alto custo e demoradas. A relação cintura/quadril não consegue distinguir a gordura visceral da gordura subcutânea, portanto não se enquadrava em um exame confiável para analisar a variação da gordura visceral, por exemplo. O desenvolvimento da ultrassonografia permitiu uma medição confiável (VAN DER KOOY, 1993). O estudo realizado por KODA et al indicou que o índice de gordura subcutânea por método ultrassonográfico teve maior correlação com o volume de gordura subcutânea medido pela série slice-RNM do que o IMC ou percentual de gordura por bioimpedância, confirmando a efetividade da Ultrassonografia (VAN DER KOOY, 1993).

No caso da densitometria, atualmente é considerado um método de boa precisão e reprodutibilidade para avaliar a composição corporal. A técnica é baseada na atenuação dos raios em diferentes níveis de energia e permite realizar mensuração corporal total e por segmentos. A obtenção dos compartimentos corporais é feita pela atenuação dos picos fotoelétricos. É o método que vem sendo recomendado para análise de composição corporal devido a sua elevada precisão. É um método não invasivo, que não necessita de nenhum preparo para execução do exame. Apenas requer um local adequado com um profissional experiente (DEMPSTER, 1995).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ALCÂNTARA, MRS. et al. Thyroid Morphology and Function in Adults with Untreated Isolated Growth Hormone Deficiency. **J Clin Endocrinol Metab.** v. 91, n. 3, p. 860–864, mar. 2006
2. BARBOSA, JAR. et al. Quality of life in congenital, untreated, lifetime isolated growth hormone deficiency. **Psychoneuroendocrin.** Aracaju, v. 34, n. 36, p. 894-900, jul. 2009
3. BARETTO, ESA. 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.** Aracaju, v. 51, n. 5, p: 559–564, nov. 1999
4. BARRETO-FILHO, JAS. et al. Familial Isolated Growth Hormone Deficiency Is Associated with Increased Systolic Blood Pressure, Central Obesity, and Dyslipidemia. **J of Clin Endocrinol & Metabol.** v. 87, n. 5, p. 2018–2023, mai. 2006
5. BRODIE, D. et al. Body composition measurement: a review of hydrodensitometry, antropometry, and impedance methods. **Nutrition.** Liverpool, v. 14, n. 3, p. 296-310, mar. 1998
6. BROWN, RJ. et al. Model for growth hormone receptor activation based on subunit rotation within a receptor dimer. **Nat Struct Mol Biol.** Queensland, v. 12, n. 9, p. 814-821, set. 2005
7. CASAGRANDE, A. et al. Ensaios para medida de hormônio de crescimento e IGF-I: aspectos metodológicos e suas implicações no diagnóstico e seguimento da acromegalia. **Arq Bras Endocrinol Metab.** v. 51, n. 4, p. 511-519, mar. 2007

8. CHOWEN, JA. et al. The regulation of GH secretion by sex steroids. **Eur J Endocrinol**. Madrid, v. 151, n. 3, p. 73-79, nov. 2004
9. DEMPSTER, P. et al. A new air displacement method for the determination of human body composition. **Med Sci Exerc**. Concord, v. 27, n. 12, p. 1692-1697, dez.1995
10. MARTINELLI, CE. et al. Fisiologia do eixo GH- Sistema IGF. **Arq Bras Endocrinol Metab**. v. 52, n.5, p. 717-725, jul. 2008
11. CARROLL et al. Growth hormone deficiency in adulthood and the effects of growthhormone replacement: a review. Growth Hormone Research Society Scientific Committee. **J Clin Endocrinol Metab**. v. 83, n. 2, p. 382-395, fev. 1998
12. FISKER, S. et al. Impact of gender and androgen status on IGF-1 levels in normal and GH-deficient adults. **Eur J Endocrinol**. Aarhus, v. 141, n. 6, p. 601-608, dez. 1999
13. FRISARD, MI. et al. Comparison of methods to assess body composition changes during a period of weight loss. **Obes Res**. Los Angeles, v. 13, n. 5, p. 845-854, mai. 2005
14. FROMENT, P. et al. Inactivation of IGF1 receptor gene in primary Sertoli cells highlights the autocrine effects of IGF-1. **J Endocrinology**. v. 194, p. 557-568, set. 2007
15. GATELY, PJ. et al. Comparison of body composition methods in overweight and obese children. **J Appl Physiol**. v. 95, n.5, p. 2039–2046, jul.2003
16. GHIGO, E. et al. The diagnosis of adult growth hormone deficiency. **Growth Horm IGF Res**. v.18, p. 1-16, 2007

17. GLEESON, H 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.** Manchester, v. 66, n.4, p. 466–474, abr. 2007
18. GLEESON, HK et al. Lipid profiles in untreated severe congenital isolated growth hormone deficiency through the lifespan. **Clin Endocrinol.** Manchester, v. 57, n. 1, p. 89-95, jul. 2002
19. GONDO, RG et al. Growth Hormone-Releasing Peptide-2 Stimulates GH Secretion in GH-Deficient Patients with Mutated GH-Releasing Hormone Receptor. **J of Clin Endocrinol & Metabol.** v. 86, n. 7, p. 3279-3283, jul. 2007
20. GUSTAT, J. et al. Relation of Abdominal Height to Cardiovascular Risk Factors in Young Adults. **American J of Epidemiol.** v. 151, n. 9, p. 885-891, mai. 2000
21. HERRINGTON, J. et al. Signaling pathways activated by the growth hormone receptor. **Trends Endocrinol Metab.** v. 12, n. 6, p. 252-257, ago. 2001
22. HORLICK, M. et al. Prediction models for evaluation of total-body bone mass with dual-energy X-ray absorptiometry among children and adolescents. **Pediatrics.** v. 114, n. 3, p. 337-345, set. 2004
23. HUBER, C et al. Identification of mutations in CUL7 in in 3-M syndrome. **Nat Genet.** v. 37, n. 10, p. 1119-1124, out. 2005
24. JALLAD, RS. et al. Deficiência de Gh na vida adulta: como diagnosticar e como tratar? **Arq Bras Endocrinol Metab.** v. 52, n. 5, p. 861-871, jun. 2008

25. JÚNIOR, CEM et al. Diagnóstico da Deficiência de Hormônio de Crescimento a Rigor de IGF-1. **Arq Bras Endocrinol Metab.** v. 46, n.1, p. 27-33, fev.2002
26. JÚNIOR, CEM et al. Fisiologia do Eixo GH-Sistema IGF. **Arq Bras Endocrinol Metab.** v. 52, n. 5, p. 717-725, jul. 2008
27. MARZULLO, P. et al. Usefulness of different biochemical markers of the insulin-like growth factor (IGF) family in diagnosing growth hormone excess and deficiency in adults. **J Clin Endocrinol Metab.** Oregon, v. 86, n. 7, p. 3001-3008, jul. 2001
28. OK-KYEONG, Y. Comparisons of obesity assessments in over-weight elementary students using anthropometry, BIA, CT and DEXA. **Nutr Res Pract.** v. 4, n.2, p. 128-135, abr. 2010
29. OLIVEIRA, JL, et al. Lack of evidence of premature atherosclerosis in untreated severe isolated growth hormone deficiency due to a GHRH receptor mutation. **J of Clin Endocrinol and Metabol.** v. 91, n. 6, p. 2093-2099, jun.2003
30. OLIVEIRA, CRP et al. Conseqüências em Longo Prazo da Deficiência do Hormônio de Crescimento. **Arq Bras Endocrinol Metab.** v. 58, n. 5, p. 745-749, mai. 2008
31. OLIVEIRA, CRP. 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.** v. 69, n. 1, p. 153-158, jul. 2007
32. OLIVEIRA, CRP. et al. Insulin Sensitivity and β -Cell Function in Adults with Lifetime, Untreated Isolated Growth Hormone Deficiency. **J Clin Endocrin Metab.** v. 97, n. 3, p. 1013-1019, mar. 2012

33. OLIVEIRA, HA. et al. Magnetic resonance imaging study of pituitary morphology in subjects homozygous and heterozygous for a null mutation of the GHRH receptor gene. **Europ J of Endocrinol**. Aracaju, v. 148, n. 4, p. 427-432, abr. 2003
34. OLIVEIRA, JLM. et al. Congenital Growth Hormone (GH) Deficiency and Atherosclerosis: Effects of GH Replacement in GH-Naive Adults. **J of Clinic Endocrinol & Metabol**. v. 92, n. 12, p. 4664–4670, dez. 2008
35. OLIVEIRA, MHA. et al. Novas Opções e Preparações na Terapia com Hormônio de Crescimento. **Arq Bras Endocrinol Metab**. Aracaju, v. 52, n. 5, p. 917-924, mai. 2008
36. PAULA, FJA. et al. Consequences of lifetime isolated growth hormone (GH) deficiency and effects of short-term GH treatment on bone in adults with a mutation in the GHRH-receptor gene. **Clin Endocrinol**. v.70, n. 1, p. 35–40, jan. 2009
37. PEREIRA, , RMC et al. Heterozygosity for a Mutation in the Growth Hormone- Releasing Hormone Receptor Gene Does Not Influence Adult Stature, But Affects Body Composition. **J of Clin Endocrinol & Metabol**. v. 92, n. 6, p. 2353–2357, jun. 2008
38. ROSICKA, M. et al. A new endogenous growth hormone secretagogue. **Physiol Res**. Praga, v. 51, n. 5, p. 435-441, 2002
39. SALOMON, F. et al. The effects of treatment with recombinant human growth hormone on body composition and metabolism in adults with growth hormone deficiency. **N Engl J Méd**. Londres, v. 321, n. 26, p. 1797-1803, dez. 1989

40. SALVATORI, R. et al. Detection of a recurring mutation in the human growth hormone-releasing hormone receptor gene. **Clin Endocrinol.** v. 57, n. 1, p. 77–80, jul. 2002
41. SALVATORI, R. et al. GH response to hypoglycemia and clonidine in the GH-releasing hormone resistance syndrome. **J Endocrinol Invest.** Baltimore, v. 29, n. 9, p. 805-808, out. 2006
42. SOUZA, OHA. et al. Hormônio do 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.** Aracaju, v. 48, n. 3, p. 406-413, jun. 2004
43. TAUBER, M. et al. Adolescents with partial Growth Hormone (GH) deficiency develop alterations of body composition after GH discontinuation and require follow-Up. **J Clin Endocrinol Metab.** Toulouse, v. 88, n. 11, p. 5101–5106, nov. 2003
44. VAN DER KOOY, K. et al. Techniques for the measurement of visceral fat: a practical guide. **Int J Obes.** v. 17, n. 4, p. 187-196, abr. 1993
45. YAKAR, S. et al. Circulating levels of IGF-1 directly regulate bone growth and density. **J Clin Invest.** v. 110, n. 6, p. 771-781, set. 2002
46. YU, OK. et al. Comparisons of obesity assessments in over-weight elementary students using anthropometry, BIA, CT and DEXA. **Nutr Res Pract.** v. 42, n. 2, p. 128-135, abr. 2010

II NORMAS PARA PUBLICAÇÃO

Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia

2.1 INFORMAÇÕES GERAIS

Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia (ABE&M), órgão oficial de divulgação científica da FEBRASEM - Federação Brasileira de Sociedades de Endocrinologia e Metabologia (SBEM, SBD, ABESO e SOBEMOM), aceita contribuições em Endocrinologia Clínica e Básica e ciências afins, nas seguintes categorias: (1) Artigo Original, (2) Artigo de Revisão e Mini revisão, (3) Apresentação de Casos Clínicos, (4) Caso Especial, (5) Perspectivas, (6) Controvérsias, (7) Memórias e (8) Cartas ao Editor.

Essas contribuições devem ser redigidas em português ou inglês e estar de acordo com as Instruções do Comitê Internacional dos Editores de Revistas Médicas, cujas diretrizes principais estão resumidas a seguir. Maiores detalhes podem ser obtidos no **N Eng J Med 1997**; 336[4]:309-15 (Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals. "International Committee of Medical Journal Editors" (ICMJE).

Os manuscritos (MS) devem ser **datilografados em espaço duplo**, em folhas de papel carta (21,5 x 28 cm) ou A4 (21 x 30 cm), com pelo menos **2,5 cm de margens** de cada lado. Começar cada uma das seguintes seções em folhas separadas: (A) Página título, (B) Resumo, (C) Abstract (resumo em inglês), (D) Texto completo, (E) Agradecimentos, (F) Referências, (G) Tabelas (cada uma com título e rodapé), (H) Legendas das figuras e, (I) Figuras. Devem-se numerar as páginas consecutivamente começando com a página título.

2.2 INSTRUÇÕES PARA ARTIGO ORIGINAL

Os manuscritos (MS) devem ser datilografados em espaço duplo, em folhas de papel carta (21,5 x 28 cm) ou A4 (21 x 30 cm), com pelo menos 2,5 cm de margens de cada lado.

Começar cada uma das seguintes seções em folhas separadas: (A) Página título, (B) Resumo, (C) Abstract (resumo em inglês), (D) Texto completo, (E) Agradecimentos, (F) Referências, (G) Tabelas (cada uma com título e rodapé), (H) Legendas das figuras e, (I) Figuras. Devem-se numerar as páginas consecutivamente começando com a página título.

2.3 PÁGINA TÍTULO

Deve conter: (a) o título do MS, (b) o nome de todos os autores (nome, inicial[is] do meio e sobrenome de cada um); (c) nome do(s) Departamento(s) e Instituição(ões) onde o trabalho foi realizado; (d) nome e endereço completo do(a) autor(a) responsável pela correspondência; (e) "título resumido" com um máximo de 40 caracteres (incluindo espaços entre palavras).

2.4 AUTORIA

Todas as pessoas designadas como autores devem responder pela autoria do MS e ter participado suficientemente do trabalho para assumir responsabilidade pública pelo seu conteúdo.

O crédito de autoria deve ser baseado apenas por contribuições substanciais durante: (a) concepção, planejamento, execução, análise e interpretação dos resultados; (b) redação ou revisão do MS de forma intelectualmente importante; (c) aprovação final da versão a ser publicada. A participação limitada somente à obtenção de fundos, coleta de dados, supervisão geral ou chefia de um grupo de pesquisa não justifica autoria do MS.

Os Editores podem solicitar justificativa para a inclusão de autores durante o processo de revisão do MS, especialmente se o total de autores exceder seis.

2.5 RESUMO E ABSTRACT

A segunda página deve conter um resumo de **até 200 palavras**, com os propósitos da investigação, procedimentos básicos, principais achados (com dados específicos e análise estatística, se possível) e conclusões. Em página separada, fornecer o **Abstract**, que deve ser a tradução fiel do resumo para o idioma inglês.

Os Editores encorajam os autores a mostrar o Abstract a pessoas que dominem o idioma inglês, antes de submetê-lo ao crivo da revista. Ao final do Resumo e do Abstract devem ser fornecidos descritores do MS: **4 a 6 unitermos e keywords** (de acordo com os padrões do Index Medicus), para facilitar sua indexação posterior.

2.6 TEXTO

Deve ser dividido nas seguintes seções: (I) Introdução, (II) Material e Métodos, (III) Resultados e (IV) Discussão.

2.6.1 Introdução

Deve conter o propósito do trabalho, resumando os motivos do estudo. Evitar fazer uma revisão extensa do assunto e não incluir dados ou conclusões do estudo a ser apresentado.

2.6.2 Material e Métodos

Deve conter uma descrição do(s) modelo(s) experimental(is) empregado(s) (pacientes ou animais de laboratório), identificando os métodos, aparelhos e equipamentos utilizados (nome do fabricante e/ou origem do material entre parênteses), e detalhes suficientes dos procedimentos que possam permitir a reprodução dos estudos apresentados. Métodos estabelecidos podem ser citados através de referências.

2.6.3 Ética Médica

Indicação de que o estudo foi aprovado pela Comissão de Ética do Hospital ou Instituição de pesquisa onde o estudo foi realizado, ou que os estudos (em animais) estão de acordo com a Declaração de Helsinki.

2.6.4 Estatística

Os métodos estatísticos devem ser descritos com detalhes suficientes para permitir a verificação dos resultados àqueles que tiverem acesso aos dados originais.

2.6.5 Resultados

Devem ser apresentados em sequência lógica no texto, evitando repetir dados apresentados em tabelas ou figuras; somente as observações importantes devem ser enfatizadas.

2.6.6 Discussão

Deve focalizar os aspectos novos e importantes do estudo e as conclusões obtidas. Evitar repetir resultados ou informações já apresentadas em outras seções. Deve-se ressaltar as implicações dos achados, suas limitações e mesmo recomendações para estudos futuros.

2.7 AGRADECIMENTOS

Em nova página pode-se incluir: (a) contribuições que necessitam agradecimentos, mas não justificam autoria; (b) agradecimentos a auxílio técnico; (c) agradecimentos de auxílio financeiro e material, incluindo auxílio governamental e/ou de laboratórios farmacêuticos; (d) relacionamentos financeiros que possam representar potencial conflito de interesse.

2.8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Devem ser numeradas consecutivamente em ordem de aparecimento no texto e identificadas no texto, tabelas e legendas por numerais Arábicos (**entre parênteses e não sobrescritos**). Os títulos dos periódicos devem ser abreviados de acordo com o estilo usado no Index Medicus.

Deve-se evitar a citação de resumos apresentados em congressos. Trabalhos aceitos, mas ainda não publicados podem ser incluídos, fornecendo-se o nome da Revista seguido do ano e da informação: (no prelo). Utilizar o estilo exemplificado a seguir:

a) Artigo em Revistas

Listar todos os autores, mas se o número exceder seis, acrescentar: et al.:

Ex: Taylor AE, Hubbard J, Anderson EJ. Impact of binge eating on metabolic and leptin dynamics in normal young women. **J Clin Endocrinol Metab** 1999; 84: 428-34.

b) Capítulo de Livro

Ex: Kane JP, Malloy MJ. Disorders of lipoprotein metabolism. In: Greenspan FS, Strewler GJ, editors. **Basic & Clinical Endocrinology**. 5th edition. London: Prentice Hall, 1997:680-709.

c) Livros

Ex: Leder P, Clayton DA, Rubenstein E. **Introduction to Molecular Medicine**. New York:Scientific American Inc, 1994.

2.9 TABELAS

Cada tabela deve ser apresentada em folha separada, em espaço duplo e numeradas em arábico, conforme seu aparecimento no texto; devem conter um breve título na parte superior e as explicações, estatística, etc., indicadas adequadamente no rodapé.

2.10 ILUSTRAÇÕES

Cada MS deve vir acompanhado de dois (2) conjuntos originais de ilustrações. As cópias do MS devem ser acompanhadas de cópias xerográficas nítidas das ilustrações. As figuras devem ser desenhadas profissionalmente e fotografadas. **Não use cores**, mantenha o fundo claro e aplique texturas distintas para salientar contrastes.

Ao invés dos desenhos originais e/ou radiografias, deve-se enviar fotografias em branco e preto, papel brilhante ("glossy"), nítidas, em formato 12 x 18 cm ou 18 X 24 cm.

As letras, números e símbolos devem ser claros e de tamanho suficiente para serem legíveis mesmo após redução substancial para publicação. Os títulos e legendas das figuras devem ser fornecidos em folha separada, e nunca na própria figura.

Cada figura deve ser adequadamente identificada, no verso, com um lápis azul leve, indicando o nome do autor, o número da figura e a orientação para inserção no texto.

2.11 UNIDADES E MEDIDAS

As medidas de comprimento, altura, peso e volume devem ser relatadas em unidades do sistema métrico (metro, quilograma, litro) ou seus múltiplos decimais.

Temperaturas devem ser fornecidas em graus Centígrados; pressão arterial em mm de mercúrio (Hg).

Todos os dados hematológicos e de química-clínica devem ser fornecidos no sistema métrico tradicional.

III ARTIGO ORIGINAL

DISTRIBUIÇÃO DA GORDURA CORPORAL EM INDIVÍDUOS COM DEFICIÊNCIA ISOLADA DO HORMÔNIO DE CRESCIMENTO

Julianne A Machado¹, Ingrid A S Oliveira¹, Francisco J S Junior², Manoel H Aguiar-Oliveira³, Elenilde G Santos⁴

1. Acadêmica de Medicina da Universidade Federal de Sergipe.
2. Médico, ex- acadêmico da Universidade Federal de Sergipe.
3. Médico Endocrinologista. Departamento de Medicina. Universidade Federal de Sergipe. Professor Livre-Docente pela USP Ribeirão Preto. Chefe do Serviço de Endocrinologia da Universidade Federal de Sergipe
4. Médica Endocrinologista Pediátrica, Mestrado em Ciências da Saúde pela Universidade Federal de Sergipe, Professora Assistente do Departamento de Medicina, UFS.

Julianne Alves Machado

Departamento de Medicina, Hospital Universitário, UFS

Rua Engenheiro Antonio Soares, 400, 49045250, Aracaju-SE

Tel.: (79) 3217-0587

Email: juliannemachado@hotmail.com

Composição corporal na DIGH

RESUMO

Objetivos: Avaliar a composição corporal pela DXA, comparando a distribuição de gordura central e periférica em indivíduos adultos com DGH homozigotos para mutação do GHRH-R e controles normais.

Materiais e métodos: Foram mensuradas através da DXA a massa gorda e magra total e regional, utilizando o aparelho Lunar (GE) DPX/MT em 23 indivíduos do grupo DIGH e 21 indivíduos do grupo controle.

Resultados: Os dados mostraram que entre o percentual de massa gorda e magra não houve diferença significativa. A gordura androide se apresentou maior nos indivíduos afetados em relação ao controle ($p < 0,01$), ao contrário da gordura ginóide sem diferença significativa entre os grupos. A taxa de gordura androide/ginóide também foi maior no grupo afetado comparado ao controle ($p < 0,001$), demonstrando maior adiposidade truncal nos indivíduos com DGH.

Conclusão: A deficiência do hormônio de crescimento pela mutação no GHRH-R está associada a adiposidade truncal, sendo outro fator de risco cardiovascular, apesar de não ter sido observado aumento da mortalidade por doença isquêmica ou doença arterial coronariana nesta população.

Palavras-chave: composição corporal, deficiência, hormônio do crescimento.

ABSTRACT

Objectives: To evaluate body composition by DXA, comparing the distribution of central and peripheral fat in adults with GHD homozygous mutation of GHRH-R and normal controls.

Materials and methods: We measured by DXA fat mass and total lean and regional appliance using the Lunar (GE) DPX / MT in 23 subjects from group Digh and 21 control subjects .

Results: He data showed that between the percentage of fat and lean mass did not differ. Android fat was higher in affected individuals compared to control ($p < 0.01$), as opposed to gynoid fat with no significant difference between groups. The rate of fat android / gynoid was also higher in the affected group compared to control ($p < 0.001$), demonstrating greater truncal adiposity in individuals with GHD.

Conclusion: A deficiency of growth hormone by GHRH-R mutation is associated with truncal adiposity, and other cardiovascular risk factor, although not observed increased mortality from ischemic heart disease or coronary artery disease in this population.

Keywords : body composition , deficiency , growth hormone.

INTRODUÇÃO

O hormônio de crescimento (GH) é assim chamado pelo seu bem conhecido efeito no crescimento longitudinal. Ele controla (ou está envolvido) em numerosas funções, incluindo metabolismo glicídico, lipídico e protéico, metabolismo ósseo, pressão arterial, função e massa cardíaca e composição corporal. O GH age em seus tecidos-alvos ambos, diretamente e indiretamente, através do mediador IGF1 (insuline like growth factor-1) (1,2,3). É secretado pelas células somatotróficas da hipófise anterior, sob controle de dois fatores hipotalâmicos, um estimulatório (Hormônio Liberador do Hormônio de Crescimento - GHRH) e um inibitório (Somatostatina, SRIF). A ativação destes receptores aumenta (GHRH) ou diminui (SRIF) a produção intracelular do AMP cíclico (4). A necessidade do GHRH para manter a secreção de GH é altamente evidenciada pela severa deficiência de GH (DGH) que é causada pelas mutações no gene do receptor do GHRH (GHRH-R) (5,6,7).

Mutações em vários genes no eixo GHRH-GH-IGF1 podem causar deficiência ou resistência ao GH e baixa estatura (8,9,10,11,12). Mutações no GHRH-R são uma das causas de deficiência congênita e isolada de GH (DGHI). Nós identificamos um extenso grupo familiar com mais de 100 indivíduos afetados (em várias gerações) por DGHI, residentes na cidade de Itabaianinha e seus arredores, no Estado de Sergipe. Estes indivíduos possuem uma mutação em homozigose no gene do GHRH-R (c.57+1 G→A) e apresentam nanismo proporcionado (-4 a -8 escore de desvio-padrão para estatura), sem outras alterações na função hipofisária, além da DGH. Semelhante aos pacientes com DGH adquirida, os indivíduos com DGH de

Itabaiianinha têm aumento da adiposidade abdominal, perfil lipídico desfavorável (Colesterol total e LDL mais elevados que os controles). (13,14)

Nosso grupo e outros autores têm definido o fenótipo que ocorre em humanos com homozigose para mutações no gene do GHRH-R, que inclui baixa estatura severa, atraso puberal, voz aguda e alta, alterações da composição corporal, e na maioria dos casos hipoplasia hipofisária (1). Bioquimicamente, esses indivíduos têm muito baixos níveis séricos de GH, que falham em responder a estímulos farmacológicos, e níveis de IGF1 marcadamente reduzidos. O restante da função da hipófise anterior está intacto (15). Estudos já demonstraram a grande correlação entre GH e composição corporal. O aumento de tecido adiposo na obesidade está associado à redução da secreção do GH, assim como aumento da massa gorda e redução da massa magra e densidade óssea (9).

Os dados de composição corporal, anteriormente realizados por nosso grupo, foram obtidos utilizando um método portátil de infravermelho (16). Este método pode perder alterações mais sutis, sendo necessária a confirmação através de metodologias mais acuradas como a DXA (Dual-energy x-ray absorptimetry). Esta técnica é baseada na medida direta da gordura corporal, usando um modelo de três compartimentos, no qual tecido adiposo, ósseo e massa magra atenuam a energia dos raios-X de uma maneira que é tecido-específica. A DXA, com um software especial para composição corporal pode fornecer uma medida localizada da gordura corporal, mas não sua localização específica. Para esta informação, diferenciando a gordura subcutânea da visceral, seria necessário outro método complementar como a tomografia

computadorizada (TC) ou ressonância nuclear magnética (RNM), que têm maior exposição à radiação e alto custo, respectivamente (17,18).

Nesse estudo os objetivos gerais consistiram em avaliar a composição corporal em indivíduos adultos com deficiência isolada do GH por mutação no gene do receptor do GHRH. Já os específicos se basearam em avaliar a composição corporal pela DXA, comparando a distribuição de gordura central e periférica em indivíduos adultos homozigotos afetados e não afetados.

MATERIAIS E MÉTODOS

Um estudo transversal analítico foi realizado para comparar a composição corporal entre indivíduos portadores da mutação no gene do GHRH-R em homozigose com indivíduos homozigóticos normais.

Foram avaliados 23 indivíduos adultos com DGH homozigotos para a mutação no gene do receptor GHRH, residentes em Itabaianinha-SE, com idade entre 20 e 60 anos. O grupo controle foi composto por 21 indivíduos homozigotos normais pareados por idade, sexo e IMC. Todos os indivíduos afetados e os controles da região foram submetidos a genotipagem para a mutação em questão, através do produto de PCR para a mutação c.57 +1 G→A GHRH-R (RS 2302022). Este procedimento foi realizado no Laboratório de Biologia Molecular de Dr Roberto Salvatori na Universidade Johns Hopkins, em Baltimore/EUA. Esse estudo foi aprovado pelo comitê de ética da Universidade Federal de Sergipe e todos os indivíduos assinaram termo de consentimento livre e esclarecido.

DXA foi realizada para determinar massa gorda e magra total e regional, utilizando o aparelho Lunar (GE) DPX/MT. As regiões de interesse (incluindo membros e tronco) foram comparadas com padrões de referência (Guia de utilização 1995), utilizando software para cálculo da composição corporal. Os dados da DXA incluíram massa gorda (Kg e percentual) e massa magra (Kg e percentual) de tronco e membros. A região do tronco foi definida como aquela abaixo do queixo, delineada por uma linha vertical entre a fossa glenóide esquerda e direita e delimitada lateralmente pelas costelas, e a região delineada pelas linhas oblíquas que cruzam o colo do fêmur e convergem até a sínfise púbica. A gordura dos membros inferiores incluiu toda massa gorda abaixo destas linhas oblíquas e a gordura das extremidades superiores incluiu a região que se estende fora da fossa glenóide direita e esquerda e compreende braços, antebraços e mãos. O percentual de gordura e de massa magra foi calculado, respectivamente, dividindo o peso da massa gorda e da magra pelo peso corporal total. Similarmente, o percentual de gordura truncal e periférica foi calculado dividindo o peso da gordura truncal e da periférica pela quantidade total de gordura corporal.

Os cálculos para análise foram baseados em um nível de significância de 95% ($p < 0,05$), usando médias e desvios-padrão. Foi utilizado Teste t-Student ou Mann Withney para comparação dos dois grupos.

RESULTADOS

Foram avaliados 23 indivíduos com deficiência isolada de GH e 21 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. 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 relação C/Q foi significativamente maior nos afetados em comparação com o grupo controle ($p < 0,0001$). (Tabela1).

Os dados obtidos pela DXA mostraram que o percentual de massa gorda e magra não apresentou diferença significativa entre os dois grupos. (Tabela 2). Entretanto ao compararmos o percentual de gordura ginoide (periférica) e androide (truncal) entre os grupos, encontramos maior percentual de gordura truncal nos indivíduos com DGH ($p < 0,01$), como mostra a Tabela 2 (Gráfico 1), assim como a taxa de gordura androide/ginoide, significativamente mais elevada no grupo afetado ($p < 0,001$) (Gráfico 2).

DISCUSSÃO

A deficiência isolada do hormônio do crescimento é associada a um conjunto significativo de fatores de risco cardiovascular, como obesidade central, aumento de massa gorda, perfil lipídico desfavorável (19,13,20,21). **Nesses pacientes**, tratamento com reposição de GH provoca melhora na composição corporal e de fatores de risco cardiovascular. (8,18,21,22). Os indivíduos com DGH pela mutação c.57 +1 G→A no gene do GHRH-R de Itabaianinha constituem um modelo ideal para avaliar os efeitos da severa e isolada deficiência do hormônio de crescimento (14).

As alterações da composição corporal são um dos importantes fatores de risco observados na DGH. Estas alterações já foram descritas nas crianças,

adolescentes (16) e adultos (9) com DGH de Itabaianinha, mostrando redução de massa magra e aumento da massa gorda, através do método de infra-vermelho. Neste estudo foi utilizado a DXA, método mais acurado, considerado padrão-ouro para avaliação da composição corporal, permitindo demonstrar a distribuição da gordura corporal (central ou periférica), além de sua quantificação. Foi observado que, para o mesmo percentual de gordura, os indivíduos afetados têm maior adiposidade truncal, com aumento da taxa de gordura central/periférica.

Apesar da presença destes fatores de risco cardiovascular, os pacientes com DGH de Itabaianinha não têm uma maior prevalência de cardiopatia isquêmica quando avaliados por teste de esforço. É possível que a longo prazo ocorra um equilíbrio entre os efeitos benéficos do IGF-I como a vasodilatação coronária e os efeitos negativos, que seria o processo acelerado da aterosclerose. Não é relatada alta incidência de doença arterial coronariana entre os anões de Itabaianinha. (19).

A deficiência de GH em adultos jovens provoca alterações que são notavelmente semelhantes às observadas durante o envelhecimento: redução de massa e força muscular, densidade mineral óssea e qualidade de vida; aumento da adiposidade abdominal e resistência à insulina. Tratamento com GH pode reverter algumas dessas alterações. (23,24). Existe um paradoxo que, enquanto alguns estudos mostram que o enfraquecimento do eixo GH-IGF aumenta a longevidade, a deficiência de GH estaria também associada a características comumente observadas em envelhecimento e aumento da mortalidade. Dados relacionados aos anões de Itabaianinha mostram que a

secreção mínima de GH pode ser suficiente para atingir a longevidade normal, o que sugere que DIGH não é um fator de risco para mortalidade cardiovascular neste grupo (22).

Estudos recentes neste modelo genético não evidenciam o conceito de que DGH influencie na longevidade diretamente, apesar dos fatores de risco já descritos. Dados recentes (ainda não publicados) demonstraram, através de exame ultrassonográfico, aumento da espessura da gordura visceral, mas não da subcutânea, nos indivíduos com DGH de Itabaianinha quando comparado a controles normais. Nosso estudo corrobora a ideia de que a deficiência do hormônio de crescimento está associada a aumento da adiposidade truncal. Este perfil de composição corporal está geralmente associado à resistência insulínica e maior risco cardiovascular, mas estudos anteriores de nosso grupo não demonstraram aumento destes desfechos (8,22), permanecendo um paradoxo neste modelo de DGH.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. SALVATORI, R. et al. GH response to hypoglycemia and clonidine in the GH-releasing hormone resistance syndrome. **J Endocrinol Invest** **2006**; 29: 805-808.
2. SOUZA, OHA. et al. Hormônio do 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: 406-441.
3. MARTINELLI, CE. et al. Fisiologia do eixo GH- Sistema IGF. **Arq Bras Endocrinol Metab** **2008**; 52: 717-725.
4. ROSICKA, M. et al. A new endogenous growth hormone secretagogue. **Physiol Res** **2002**; 51: 435-441.
5. SALVATORI, R. et al. Detection of a recurring mutation in the human growth hormone-releasing hormone receptor gene. **Clin Endocrinol** **2002**; 57: 77–80.
6. PEREIRA, , RMC et al. Heterozygosity for a Mutation in the Growth Hormone- Releasing Hormone Receptor Gene Does Not Influence Adult Stature, But Affects Body Composition. **J of Clin Endocrinol & Metabol** **2008**; 92: 2353–2357.
7. OLIVEIRA, JLM. et al. Congenital Growth Hormone (GH) Deficiency and Atherosclerosis: Effects of GH Replacement in GH-Naive Adults. **J of Clin Endocrinol & Metabol** **2008**; 92: 4664–4670.

8. OLIVEIRA, CRP et al. Conseqüências em Longo Prazo da Deficiência do Hormônio de Crescimento. **Arq Bras Endocrinol Metab 2008**; 58: 745-749.
9. CARROLL et al. Growth hormone deficiency in adulthood and the effects of growthhormone replacement: a review. Growth Hormone Research Society Scientific Committee. **J Clin Endocrinol Metab 1998**; 83: 382-395.
10. GHIGO, E. et al. The diagnosis of adult growth hormone deficiency. **Growth Horm IGF Res 2007**;18: 1-16.
11. JÚNIOR, CEM et al. Diagnóstico da Deficiência de Hormônio de Crescimento a Rigor de IGF-1. **Arq Bras Endocrinol Metab 2002**; 46: 27-33.
12. JÚNIOR, CEM et al. Fisiologia do Eixo GH-Sistema IGF. **Arq Bras Endocrinol Metab 2008**; 52: 717-725.
13. OLIVEIRA, JL, et al. Lack of evidence of premature atherosclerosis in untreated severe isolated growth hormone deficiency due to a GHRH receptor mutation. **J of Clin Endocrinol and Metabol 2003**; 91: 2093-2099.
14. OLIVEIRA, MHA. et al. Novas Opções e Preparações na Terapia com Hormônio de Crescimento. **Arq Bras Endocrinol Metab 2008**; 52: 917-924.
15. OLIVEIRA, CRP. 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 2007**; 22: 153-158.

16. BARETTO, ESA. 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.
17. VAN DER KOOY, K. et al. Techniques for the measurement of visceral fat: a practical guide. **Int J Obes** **1993**;17: 187-196.
18. FRISARD, MI. et al. Comparison of methods to assess body composition changes during a period of weight loss. **Obes Res** **2005**; 13: 845-854.
19. BARRETO-FILHO, JAS. et al. Familial Isolated Growth Hormone Deficiency Is Associated with Increased Systolic Blood Pressure, Central Obesity, and Dyslipidemia. **J of Clin Endocrinol & Metabol** **2006**; 87: 2018–2023.
20. GUSTAT, J. et al. Relation of Abdominal Height to Cardiovascular Risk Factors in Young Adults. **American J of Epidemiol** **2000**; 151: 885-891.
21. GLEESON, H 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.
22. OLIVEIRA, MHA. Longevity in Untreated Congenital Growth Hormone Deficiency Due to a Homozygous Mutation in the GHRH Receptor Gene. **Clin Endocrinol Metab** **2010**; 95: 714–721.
23. ALCÂNTARA, MRS. et al. Thyroid Morphology and Function in Adults with Untreated Isolated Growth Hormone Deficiency. **J Clin Endocrinol Metab** **2006**; 91: 860–864.

24. BARBOSA, JAR. et al. Quality of life in congenital, untreated, lifetime isolated growth hormone deficiency. **Psychoneuroendocrin** 2009; 34: 894-900.

TABELAS

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

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

* 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: significância; NS: estatisticamente não significativo; EDP altura para idade: escore desvio padrão altura para idade; relação C/Q: relação cintura quadril.

Tabela 2. Distribuição dos dados de composição corporal dos indivíduos deficientes de GH e controles apresentados pela DXA.

	DIGH	CO	P
	(n = 23)	(n = 20)	
Massa gorda (%)	34,57 ± 9,72	35 ± 7,97	NS
Massa magra (%)	65,42 ± 9,72	64,99 ± 7,97	NS
Gordura androide (%)	43,03 ± 7,49	37,38 ± 9,20	<0,01
Gordura ginoide (%)	41,98 ± 11,41	42,08 ± 8,42	NS
Taxa A/G	1,05 ± 0,15	0,89 ± 0,18	<0,001

*DIGH: indivíduos com deficiência isolada de GH; CO: grupo controle; p: significância; NS: estatisticamente não significativo.

GRÁFICOS

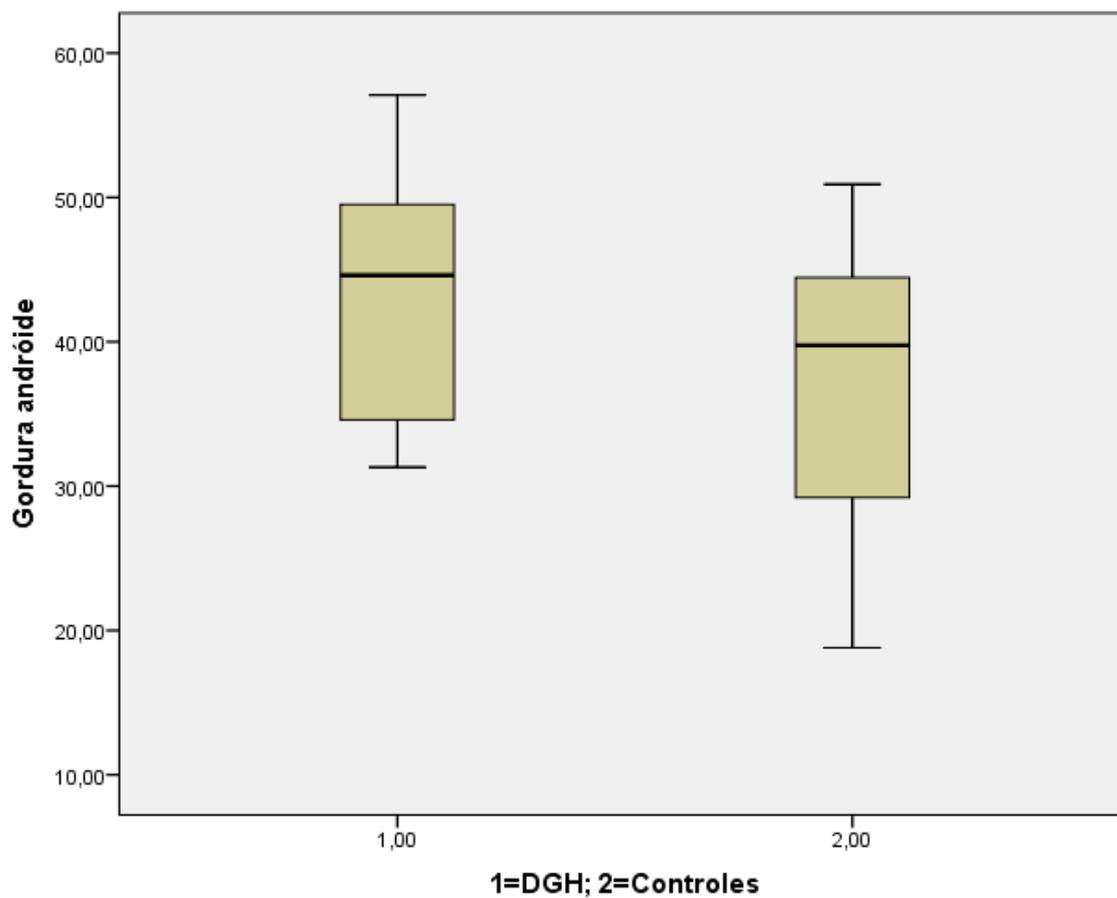


Gráfico1. Comparação da gordura andróide pela DXA entre indivíduos com deficiência de GH e controles ($p < 0,01$).

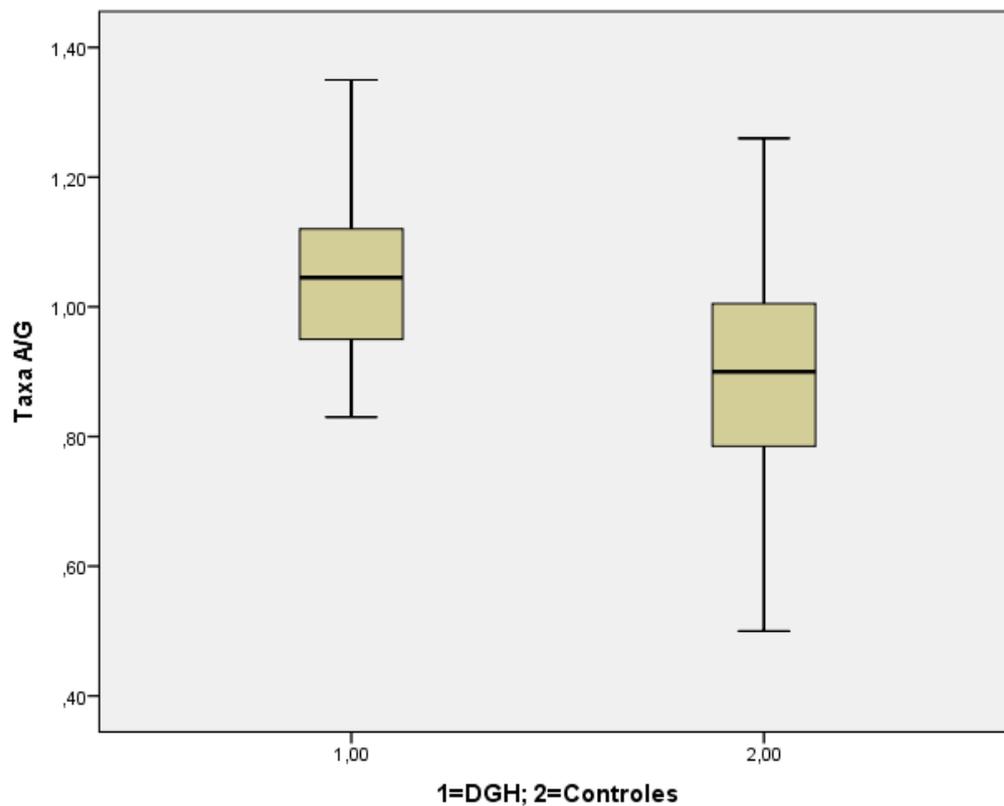


Gráfico2. Comparação da taxa de gordura androide e ginoide entre indivíduos com deficiência de GH e controles ($p < 0,001$).

