



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
PRO-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA
SAÚDE**

MENILSON MENEZES

**PROLACTINEMIA EM INDIVÍDUOS COM DEFICIÊNCIA
CONGÊNITA E ISOLADA DO HORMÔNIO DE
CRESCIMENTO**

**ARACAJU – SERGIPE
2013**

MENILSON MENEZES

**PROLACTINEMIA EM INDIVÍDUOS COM
DEFICIÊNCIA CONGÊNITA E ISOLADA DO
HORMÔNIO DE CRESCIMENTO**

Tese apresentada ao núcleo de Pós-graduação em
Ciências da Saúde da Universidade Federal de Sergipe
como um dos pré-requisitos para obtenção do grau de
Doutor em Ciências da Saúde

Orientador: Manuel Hermínio de Aguiar Oliveira

ARACAJU – SERGIPE
2013

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA BIBLIOTECA DA SAÚDE
UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE**

M543p Menezes, Menilson.
Prolactinemia em indivíduos com deficiência congênita e isolada do hormônio de crescimento / Menilson Menezes. – Aracaju, 2013.
00 f. : il.

Orientador (a): Prof. Dr. Manuel Hermínio de Aguiar Oliveira.

Tese (Doutorado em Ciências da Saúde) – Universidade Federal de Sergipe, Pró-Reitoria de Pós-Graduação e Pesquisa, Núcleo de Pós-Graduação em Medicina.

1. Prolactina. 2. Hormônio de crescimento. 3. Esteróides. 4. Hormônios esteroidianos. 5. Endocrinologia. 6. Ginecologia. 7. Obstetrícia. I. Título.

CDU 616.43:618

MENILSON MENEZES

**PROLACTINEMIA EM INDIVÍDUOS COM
DEFICIÊNCIA CONGÊNITA E ISOLADA DO
HORMÔNIO DE CRESCIMENTO**

Tese apresentada ao núcleo de Pós-graduação em
Ciências da Saúde da Universidade Federal de Sergipe
como um dos pré-requisitos para obtenção do grau de
Doutor em Ciências da Saúde

Aprovado em: 05/04/2013

BANCA EXAMINADORA

Orientador : PROF. Dr. MANUEL HERMÍNIO DE AGUIAR OLIVEIRA - UFS

1º Examinador: PROF. Dr. ANTONIO CARLOS VIEIRA LOPES - UFBA

2º Examinador: PROF. Dr. JOSE AGUSTO BARRETO FILHO - UFS

3º Examinador: PROF. Dr. ANÔNIO CARVALHO DA PAIXÃO - UFS

4º Examinador: PROF. Dr. THIRES DEDA GONÇALVES - UFS

PARACER

AGRADECIMENTO PONTUAL

A Deus, o supremo arquiteto do universo, fonte geradora de tudo e de todos, espelho da minha alma, pelas graças obtidas em todas as etapas da minha vida.

Aos anões de Itabaianinha-SE, citação magna de relevância, por serem indivíduos seletos, amáveis, tolerantes e plenos de compreensão, que fez com sua exposição voluntária das suas vidas, a riqueza de mais uma pesquisa em favor do progresso da ciência.

Aos meus pais, Milton Menezes (saúdosa memória) e a minha mãe Zélia Oliveira Menezes, responsáveis pelo meu existir, orgulho da minha caminhada ética e profissional, meus verdadeiros mestres da vida.

A minha esposa Edenilde e aos meus três filhos, Daniela, Menilson Filho e Manoela, por constituírem-se nas razões maiores da minha existência; representam o alicerce familiar, os pilares incentivadores e incansáveis companheiros de todas as horas.

Aos meus avós (in memorian), irmãos, tia, cunhados, sobrinhos e genros, que sempre acreditaram em mim, além da grandeza dos seus corações, sempre tive amizade, atenção e apoio nos momentos em que precisei, colocando-me acima de tudo como referência familiar.

A toda minha família indistintamente e aos meus verdadeiros amigos, pelo respeito, incentivos e lealdade que sempre recebi.

“As pessoas entram na nossa vida por acaso, mas não é por acaso que elas permanecem”

Lílian Tome

ARACAJU-SERGIPE
2013

AGRADECIMENTOS GERAIS

Ao meu orientador professor Manuel Herminio de Aguiar Oliveira pelos seus ensinamentos especializados da endocrinologia e por ter sido orientador do meu doutorado.

Ao professor Antônio Carvalho da Paixão pela seu incentivo, defesa e conselhos aos meus propósitos stricto sensu de doutorado.

A todos os professores do Núcleo de Pós-graduação que fazem o Doutorado da Ciência da Saúde pelos os ensinamentos e experiência científicas manifestadas.

Aos meus colegas do doutorado por que estivemos juntos com os mesmos objetivos, irmanados com os mesmos sonhos, convivência de ajuda mútua que não será esquecida.

Ao Dr. Roberto Salvatori, pesquisador notável do Hospital John Hopkins, Baltimore nos USA, pelos seus comentários, orientações e incentivos para publicação dos achados da nossa pesquisa.

Aos Drs. Carlos Humberto Pereira, José Augusto Barreto Filho, Antônio Carvalho da Paixão, Carla Raquel Pereira de Oliveira, Antonio Carlos Vieira Lopes e Dr.Thieres Deda, por terem aceitados pertencer banca examinadora da qualificação e da pretensa defesa da minha tese.

Aos Drs. Daniel Francisco Meyra Castanheda e Enaldo Vieira Melo pelas suas contribuições na aplicação e interpretação dos testes estatísticos no nosso trabalho de pesquisa.

Aos colegas Ivina, Carla Rachel, Viviane, Rosana e todos que fazem parte do projeto “Anões de Itabaianinha/SE, sempre prontos a colaborar.

A Marta, Isabela e Jolinda, funcionárias da pós-graduação pela presteza em me atender, com simpatia e desvelo, construíram a ponte do apoio administrativo.

A bibliotecária Márcia Rosário, pela ajuda na solicitação de trabalhos científicos, periódicos e biblioteca on line, referenciais das minhas revisões na literatura científica.

Aos funcionários do Hospital Universitário, especialmente a Flávia coordenadora do laboratório pelo o apoio e viabilização dos exames laboratoriais.

**Ninguém constrói sozinho uma pesquisa,
esta tese tem participação significativa de todos vocês.**

Menilson Menezes

ARACAJU – SERGIPE

2013

RESUMO

Menezes M. Prolactinemia na deficiência isolada e congênita do hormônio de crescimento. Tese de Doutorado em Ciências da Saúde. Núcleo de Pós-Graduação em Medicina, UFS, Aracaju, Sergipe, 2013.

O hormônio do crescimento (GH) e a prolactina possuem fortes semelhanças em estrutura e função. Nós demonstramos que as mulheres com nanismo grave devido a deficiência isolada de GH (DIGH), causada por uma mutação homozigótica (c.57 + 1G > A) no gene do receptor de GHRH (MUT/MUT), apresentam uma vida reprodutiva curta, e no momento do climatério têm níveis mais baixos de prolactina do que os controles normais (N / N). O fato delas serem capazes de amamentar no menacne, sugeriu a hipótese de que esta redução da prolactina seria limitada a climatério como resultado da redução da menor exposição do estradiol aos lactotrofos. Os objetivos deste trabalho foi avaliar os níveis de prolactina em uma faixa etária mais ampla em indivíduos adultos homozigóticos afetados e heterozigóticos (MUT/N), e correlacioná-los com fatores determinantes e a sensibilidade a insulina. Para tal, um estudo transversal analítico incluiu 74 indivíduos de ambos os sexos, 24 MUT/MUT (12 mulheres), 25 MUT/N (14 mulheres) e 25 N/N (11 mulheres), com idades entre 25 e 62 anos. Foram obtidos os dados antropométricos (peso, altura e IMC), os exames hormonais (prolactina sérica, estradiol, testosterona total e SHBG) dosados, sendo a a testosterona livre calculada. Os níveis de prolactina foram semelhantes entre os três grupos. Os níveis de testosterona total e SHBG em indivíduos do sexo masculino foram maiores no MUT/MUT em comparação com N/N e MUT/N ($p < 0,0001$ e $p < 0,05$), respectivamente. Não houve diferença nos níveis de testosterona livre entre os grupos e gêneros. Em todos os 74 indivíduos, a prolactina sérica correlacionou-se inversamente com a idade ($p < 0,0001$) e diretamente com estradiol ($p = 0,018$). Conclusões: Os níveis de prolactina nos indivíduos com DIGH devido a uma mutação homzigotica no GHRHR são semelhantes aos indivíduos heterozigóticos e homozigóticos normais, mas a testosterona total e SHBG são mais elevados nos indivíduos do sexo masculino no grupo MUT/MUT, sem diferença nos níveis de testosterona livre. O nível reduzido de prolactina é limitado ao periodo do climatério, possivelmente devido a menor exposição estrogênica.

Palavra chave: Prolactina. Hormonio de crescimento. Esteroides sexuais. Homozigotos e Heterozigotos.

ARACAJU-SERGIPE
2013

ABSTRACT

Menezes M. Prolactinemia in deficiency and congenital isolated growth hormone. Doctoral Thesis in Health Sciences
Center of Postgraduate Medicine, UFS, Aracaju-SE, 2013.

Growth hormone (GH) and prolactin share similarities in structure and function. We have previously shown that women with congenital isolated GH deficiency (IGHD) caused by a homozygous mutation in the GHRH receptor gene (GHRHR) (MUT/MUT) have a short reproductive life, with anticipated climacteric. At climacteric, they have lower prolactin levels than normal controls (N/N). Because they are able to breast feed, we hypothesized that this prolactin reduction is limited to climacteric, as result of lower estradiol exposure of the lactotrophs. The purposes of this work were to assess prolactin levels in broader age adults homozygous and heterozygous (MUT/N) for the mutation and in normal controls (N/N), and correlate them with determinants factors and insulin sensitivity. We enrolled 24 GH-naive MUT/MUT (12 female), 25 MUT/N (14 female), and 25 N/N (11 female) subjects, aged 25–65 years. Anthropometric data and serum prolactin, estradiol, total testosterone, and sex hormone binding globulin (SHBG) were measured. Free testosterone was calculated. Prolactin levels were similar in the three groups. In males, testosterone and SHBG levels were higher in MUT/MUT in comparison to N/N. There was no difference in free testosterone among groups. In all 74 individuals, prolactin correlated inversely with age ($p < 0.0001$) and directly with serum estradiol ($p = 0.018$). Prolactin levels in subjects with IGHD due to a homozygous GHRHR mutation are similar to heterozygous and normal homozygous, but total testosterone and SHBG are higher in male MUT/MUT, with no difference in free testosterone. The reduced prolactin level is limited to climacteric period, possibly due to reduced estrogen exposure.

Keywords: Prolactin. Growth hormone. Sex steroids. Homozygous. Heterozygous.

ARACAJU-SERGIPE
2013

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Esquema representativo intrínseco do eixo GH-IGF.....	19
Figura 2. Itabaianinha, Sergipe, Brasil.....	38
Figura 3. Família da comunidade de Itabaianinha-SE	39

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Concentração de Testosterona total nos grupos MUT/MUT, N/N e MUT/N de 37 indivíduos do sexo masculino na faixa etária dos 25 aos 62 anos	50
Gráfico 2. Concentração de SHBG nos grupos MUT/MUT, N/N e MUT/N de 37 indivíduos do sexo masculino na faixa etária dos 25 aos 62 anos	51
Gráfico 3. Concentração de Testosterona livre nos grupos MUT/MUT, N/N e MUT/N de 37 indivíduos do sexo masculino na faixa etária dos 25 aos 62 anos	52
Gráfico 4. Correlação da prolactina com idade nos grupos MUT/MUT, N/N e MUT/N em 74 indivíduos de ambos os sexo na faixa etária 25 a 62 anos	55
Gráfico 5. Correlação da prolactina com estradiol nos grupos MUT/MUT, N/N e MUT/N em 74 indivíduos de ambos os sexo na faixa etária 25 a 62 anos	55
Gráfico 6. Correlação da prolactina com a testosterona nos grupos MUT/MUT, N/N e MUT/N em 37 indivíduos do sexo masculino na faixa etária 25 a 62 anos	57
Gráficos 7. Correlação da prolactina com idade, nos grupos MUT/MUT, N/N e MUT/N em 37 indivíduos do sexo feminino na faixa etária 25 a 62 anos	59
Gráficos 8. Correlação da prolactina com estradiol nos grupos MUT/MUT, N/N e MUT/N em 37 indivíduos do sexo feminino na faixa etária 25 a 62 anos	60
Gráficos 9. Correlação da prolactina com testosterona total nos grupos MUT/MUT, N/N e MUT/N em 37 indivíduos do sexo feminino na faixa etária 25 a 62 anos	61

LISTA DE TABELAS

Tabela.1 Dados antropométricos dos 74 indivíduos na faixa etária de 25 a 62 anos nos grupos N/N, MUT/MUT e MUT/N	46
Tabela.2 Dados antropométricos dos 37 indivíduos do sexo masculino na faixa etária de 25 a 62 anos nos grupos: N/N , MUT/MUT e MUT/N.....	47
Tabela.3 Dados antropométricos dos 37 indivíduos do sexo feminino na faixa 25 a 62 anos nos grupos: N/N, MUT/MUT e MUT/N.....	48
Tabel.4 Dados hormonais dos 37 indivíduos do sexo masculino na faixa etária de 25 a 62 anos nos grupos N/N,MUT/MUTeMUT/N.....	49
Tabela.5 Dados hormonais dos 37 indivíduos do sexo feminino na faixa etária de 25 a 62 anos nos grupos N/N, MUT/MUT e MUT/N.....	53
Tabela.6 Correlação da prolactina com grupo, idade, IMC, estradiol e testosterona dos 74 indivíduos nos três grupos, ambos os sexo na faixa etária de 25 a 62 anos de idade	54
Tabela.7 Correlação da prolacina com grupo, idade, IMC, estradiol e testosterona dos 37 indivíduos do sexo masculino na faixa etária de 25 a 62 anos de idade	56
Tabela8 Correlação da prolactina com grupo, idade, IMC, estradiol e testosterona dos 37 indivíduos do sexo feminino na faixa etária de 25 a 62 anos de idade	58

SIGLAS E ABREVIACÕES

A.....	Adenina
ACTH.....	Hormônio corticotrófico
DGGE.....	Eletroforese em gel de gradiente desnaturante
DGH.....	Deficiência do hormônio do crescimento
DIGH	Deficiência isolada do hormônio do crescimento
DNA	Ácido desoxirribonucleico
EDPa/i.....	Desvio padrão altura/idade
G.....	Guanina
GH.....	Hormônio do crescimento
GH 1.....	Gene do hormônio de crescimento
GHPB.....	Proteína de ligação do hormônio de crescimento
GHR.....	Receptor do hormônio do crescimento
GHRH.....	Hormônio regulador do hormônio do crescimento
GHRH-R.....	Receptor específico do hormônio regulador do hormônio do crescimento
GnRH.....	Fator liberador do hormônio gonadotrófico
HDL	Lipoproteína de alto peso molecular
HOMAir.....	Homeostasis model assesement – Índice de resistência a insulina
HPRL.....	Hiperprolactinemia
IGFs	Fatores de crescimento semelhante à insulina
IGF-I.....	Fator de crescimento semelhante à insulina I
IGFBPs	Proteínas carreadoras do IGFs
IMC.....	Índice de massa corpórea
Kda.....	Kilodalton

LDL..... Lipoproteína de baixo peso molecular

MUT/MUT.....Grupo homozigoto afetado

MUT/N.....Grupo heterozigoto

N/N.....Grupo homozigoto normal

PCR..... Reação de cadeia de polimerase

PIF.....Fator inibidor de prolactina

PRF.....Fator liberador de prolactina

PRL-R.....Receptor de prolactina

SHBG..... Globulina carreadora de hormônios esteroides sexuais

SPSS..... Pacote estatístico para ciências sociais

TCLE.....Termo de consentimento livre e esclarecido

TRH.....Hormônio liberador de tireotrofina

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	14
2. REVISÃO DE LITERATURA.....	17
2.1 Função e Regulação do Hormônio de Crescimento (GH)	18
2.2 Função e Regulação da Prolactina	20
2.3 Prolactina e Esteróide Sexuais.....	23
2.4 Deficiência Isolada do Hormônio de Crescimento.....	24
2.5 MUT/MUT	25
2.6 MUT/N	28
2.7 Sensibilidade Insulínica.....	29
3. JUSTIFICATIVA	30
4. HIPÓTESE	32
5. OBJETIVOS	34
5.1 Objetivo Geral	35
5.2 Objetivos Específicos	35
6. CASUÍSTICA e METODOS.....	36
Casuística.....	37
6.1 Tipo de estudo	37
6.2 Período da pesquisa	37
6.3 Local da pesquisa.....	37
6.4 População estudada.....	37
6.5 Amostra	40
6.6 Seleção dos indivíduos	40
Métodos	41
6.7 Antropometria.....	41
6.8 Exames laboratoriais - dosagem de hormônio e bioquímica	41
6.9 Análise e Interpretação dos Dados	42
7. CONSIDERAÇÃO ÉTICA	43
8. RESULTADOS	45
8.1 Descrição da amostra.....	46
8.2 Dados antropométricos	46
8.3 Dados laboratoriais	49
8.4 Correlação da prolactina com idade sexo, IMC, estradiol e testosterona nos 3 grupos	54
8.5 Correlação da prolactina com idade sexo, IMC, estradiol no sexo masculino	56
8.6 Correlação da prolactina com idade sexo, IMC, estradiol testosterona no sexo feminino.....	58
9. DISCUSSÃO	63
10. CONCLUSÃO.....	66
11. REFERÊNCIAS	68
12. ANEXOS	76

ARACAJU-SERGIPE
2013

Reprodução, lactação e crescimento são processos integrados que garantem a capacidade de sobrevivência humana. O hormônio de crescimento (GH) e a prolactina apresentam importantes semelhanças na estrutura e função. Embora o principal papel fisiológico de prolactina seja a lactogênese, e o do GH o crescimento pós-natal, pode ocorrer uma sobreposição destas duas ações. O fator de crescimento semelhante à insulina (IGF-I), gerado pelo GH é crítico para o desenvolvimento puberal da mama, sendo importante para o desenvolvimento alveolar durante a gravidez e para a produção de leite durante a lactação (KLEINBERG et al., 2000; ALLAR & WOOD, 2004; MACIAS & HINCK., 2012; FELDMAN et al., 1993).

Por outro lado, as concentrações aumentadas de prolactina têm a capacidade de aumentar as concentrações do IGF-I, normalizando-as em indivíduos com deficiência de GH (DGH) (CLEMMONS et al., 1981). Roedores longevos com mutações em genes do eixo GH/IGF-I apresentam nanismo e menor período de vida reprodutiva (BARTKE, 2011 & SONNTAG et al., 1999). Também mostramos, previamente, que as mulheres com nanismo acentuado devido à deficiência isolada de GH (DIGH), causada pela mutação homozigota afetada c.57 +1 G > A (MUT/MUT) no gene do receptor do hormônio liberador de GH (GHRH-R), em Itabaianinha/Sergipe, apresenta uma redução da vida reprodutiva devido à menarca tardia e um climatério mais precoce (MENEZES et al., 2008). Mulheres climatéricas desta coorte com DIGH têm níveis mais baixos de prolactina do que os controles normais (MENEZES et al., 2008). Como o início do climatério é antecipado nestas mulheres, a redução da prolactina pode refletir menor exposição ao estradiol dos lactotrofos hipofisários. Esta menor concentração da prolactina pode estar associada à importante hipoplasia hipofisária encontrada nestes indivíduos (OLIVEIRA et al., 2003). Na verdade, estas mulheres DIGH quando mais jovens são capazes de amamentar os seus bebês, e a duração da lactação não é diferente das mulheres normais da mesma região (MENEZES et al., 2008). Isto contrasta com alta frequência de falha de lactação em mulheres com DGH e insuficiência de prolactina, encontrados em

sobreviventes de leucemia infantil tratadas com radioterapia (FOLLIN. et al, 2012). É possível que mulheres com DGH congênita possam desenvolver mecanismos adaptativos para assegurar a lactação e garantir a sobrevivência da espécie. Portanto, a oportunidade de estudar os níveis de prolactina de uma coorte DGH de duração congênita sem outros déficits pituitários, cirurgia hipofisária ou radiação, é fundamental para clarear a relação entre GH / IGF I e o eixo da prolactina.

As funções da prolactina e GH no metabolismo são mais complexas. Ambos os hormônios induzem a proliferação de células beta e produção de insulina nas ilhotas pancreáticas (BRELJE et al, 1993; FLEENOR et al, 2000; FLEENOR & FREEMARK, 2001) e em concentrações supra-fisiológicas, reduzem a sensibilidade à insulina (BRANDEBOURG et al., 2007; FLINT et al, 2003; LING et al., 2000; & YAVUZ et al., 2003). Semelhantemente ao excesso de GH, a hiperprolactinemia conduz resistência à insulina (TUZCU et al., 2003). Os indivíduos com DIGH de Itabaianinha apresentam sensibilidade insulina aumentada (OLIVEIRA et al., 2012) associada aos altos níveis de adiponectina (OLIVEIRA et al., 2010). Como ambos a prolactina e o GH reduzem a secreção de adiponectina (NILSSON et al., 2005), os elevados níveis de adiponectina nestes indivíduos podem estar associados a níveis baixos de prolactina.

Enquanto os indivíduos homozigotos para mutação c.57 + 1 G > A GHRH-R (MUT/MUT) possuem DIGH grave resultando em nanismo acentuado, os indivíduos heterozigotos (MUT/N) para esta mutação apresentam um fenótipo parcial, com redução de massa magra com tendência para a redução da massa gorda, aumento da sensibilidade à insulina, apesar de apresentar altura e IGF-I sérica normais (PEREIRA et al., 2007). Portanto os objetivos deste trabalho foram avaliar o nível de prolactina nos indivíduos adultos MUT / MUT e MUT / N de ambos os sexos e correlacioná-los com fatores determinantes e sensibilidade a insulina.

2.1 FUNÇÃO E REGULAÇÃO DO HORMONIO DE CRESCIMENTO

O GH é um peptídeo de 198 aminoácidos com duas ligações internas, peso molecular de 22 Kda, sintetizado e secretado pelas células somatotróficas da hipófise anterior, representando a metade das células desta glândula (ARON et al., 2001; ROSENFELD & COHEN, 2002). A função primária do GH é a promoção do crescimento linear, onde ele atua diretamente nos receptores das cartilagens de conjugação dos ossos longos e indiretamente através do estímulo à produção de IGF-I no fígado e tecidual, maior responsável pelos seus efeitos biológicos (ANDREASENT et al., 1996; CUNEO et al., 1992).

A produção do GH é realizada por pulsos durante as 24 horas do dia, principalmente no período noturno na fase III e IV do sono, com meia vida de 20 minutos. A concentração de GH é variável com a idade, sendo a massa e os pulsos de GH aumentado na adolescência, diminuindo na vida adulta em nível dos valores da infância, declinando progressivamente até a senilidade (GIUSTINA & VELDHUIS, 1998; ROGOL, 1994; ROSENFELD & COHEN, 2000). A secreção de GH decorre da ação de três peptídeos hipotalâmicos: GHRH, somatostatina e a Ghrelina (KOGIMA et al., 1991; ROSICÁ et al., 2002; ROSENFELD & COHEN, 2002). A somatostatina promove a amplitude e o pico da secreção sem contudo alterar a biossíntese do GH. Portanto o GHRH, atua no receptor específico GHRH-R, agregando-se a proteína G, estimulando a transcrição gênica e, conseqüentemente a produção de GH. Após ser liberado pelos somatotrofos, metade do GH circula na corrente sanguínea junto a uma proteína de alta afinidade de ligação (GHBP), cuja estrutura representa a parte extracelular do receptor do GH.

Mais recentemente, outro receptor pertencente à família dos receptores que acoplam proteína G, diferente do receptor GHRH e capaz de mediar o estímulo para secreção de GH, foi identificado e sequenciado a ghrelina. A ghrelina é um peptídeo de 28 aminoácidos, encontrado principalmente nas células do estômago e hipotálamo, mostrou-se ser o ligante natural deste receptor, embora seu papel no controle da secreção diurna de GH não está estabelecido (KOJIMA et al., 1991; ROSICKA, 2002), figura 1.

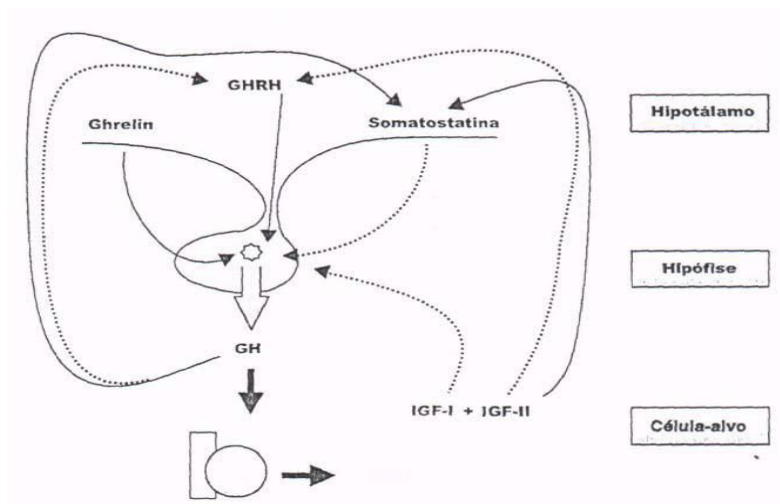


Figura1. Esquema representativo da regulação intrínseca do Eixo GH-IGF. Setas cheias representam ações estimuladoras e as setas pontilhadas ações inibidoras dos hormônios representados.

Para que o GH possa exercer sua ação é necessária à presença de um receptor específico denominado de GHR, pertence à família dos receptores de citosinas, cujo gene está situado no braço curto do cromossomo 5. No homem, após a clivagem extracelular do GHR da origem a uma proteína de 55 Kda que possuem alta afinidade e especificidade para aderir ao GH, nomeada de GHBP (CLAYTON & GILL, 2001; ROSENFELD & COHEN, 2002). O GH promove efeitos metabólicos específicos, apresentando-se como hormônio anabólico, lipolítico, antidiurético e antagonista à insulina, envolvido na manutenção corporal, regulação do metabolismo lipídico, deposição óssea, crescimento da massa muscular e controle da pressão arterial (CUNEO et al., 1992, THORNER et al., 1994).

O IGF e IGF-I são compostos de cadeias peptídicas que possuem estruturas semelhantes à insulina, com atividades sobre metabolismo intermediário, proliferação, crescimento e diferenciação celular (JONES & CLEMMONS, 1995). Os mecanismos dos IGFs são parácrinos ou autócrinos constituindo-se em mediadores de crescimento (ARGENTE et al., 1993). Ao IGF-I atribui-se também função de crescimento endócrino, sendo preponderante na circulação sistêmica e é o parâmetro fundamental na avaliação da baixa estatura (AGUIAR-OLIVEIRA, 1998).

O seu transporte circulatório é feito por meio de proteínas de ligação IGFBPs, denominadas de 1 a 6. A maior concentração circulatória é atribuída às IGFBPs 1 a 4.

Nas mamas, o GH ao estimular a produção de IGF-1, tem um papel no controle do crescimento e na diferenciação da estrutura glandular (THRAILKILL et al., 1990). O baixo

nível de IGF-I, presente nas mulheres MUT/MUT de Itabaianinha/SE, poderia reduzir a parênquima mamário, dificultando a lactação.

2.2. FUNÇÃO E REGULAÇÃO DA PROLACTINA

A prolactina é da maior importância para os seres humanos porque está relacionado principalmente com a lactação e regulação da função reprodutora. No entanto, atualmente temos o conhecimento que a prolactina possui mais de 300 atividades biológicas distintas, com múltiplos papéis na reprodução, participando de várias funções homeostáticas no organismo (FREEMAN et al., 2000). A estrutura molecular da prolactina é semelhante ao GH e ao lactogênio placentário (CONE RD et al., 2003). Filogeneticamente é o hormônio mais antigo do reino animal, encontrado virtualmente em todos vertebrados, como insetos, anfíbios, peixes e mamíferos..

Chiari em 1855, identificou a síndrome de galactorréia puerperal, amenorreia e involução uterina, embora não soubesse que substância seria responsável pelo distúrbio mamário. Por volta do ano de 1928 Stricker e Grueter conseguiram extrair da hipófise anterior de invertebrado inferior substância lactogênica. Neste mesmo ano foi descoberto a prolactina em estudos realizados em coelho, sendo purificada da hipófise de ovelhas em 1932 e sua atividade luteotrófica só foi estabelecida em 1945. Pesquisas desenvolvidas por Everet em 1954 observou que a desconexão hipófise/hipotalâmica provocava aumento de prolactina, demonstrando um caráter inibidor do controle hipotalâmico. Em 1963 os estudos de Meites confirmaram a presença do fator inibidor de prolactina (PIF). Mas Coube e Macleod nos idos de 1969 a constatação de que era dopamina quem inibia a prolactina, porem a prolactina só foi isolada em 1971 (FRIESEN, 1971) sendo agora conhecida seu controle genética e estrutura molecular. A síntese e secreção da prolactina não estão restritas à glândula pituitária anterior, mas também outros órgãos e tecidos do corpo, como o tecido linfóide e endométrio etc. Seus níveis estão

aumentados na gravidez, lactação e estrogoterapia. A prolactina parece ter ação sobre a manutenção do corpo lúteo e quando em níveis elevados pode causar ciclos anovulatórios (STEGER et al., 1998). Dentre outras ações evidencia-se mais recentemente o seu papel imunomodulador no organismo humano (NICOLL, 1974).

A neuroregulação da prolactina é multifatorial, está sob um complexo sistema regulador duplo, que envolve um controle tanto inibidor como estimulador pelo sistema hipotalâmico-hipofisário, através da via neuroendócrina, autócrina ou parácrina e estão relacionadas à pulsatilidade do hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH), sendo que o hormônio liberador de tirotrofina (TRH) estimula igualmente a sua produção, (MELMED et al., 2003).

A prolactina apresenta uma secreção basal com 4 a 14 pulsos superimpostos a cada 24 horas (FRIESEN, 1971). Ela exibe um ritmo circadiano que se eleva a noite, com valores maiores nas primeiras horas da manhã. Os pulsos de liberação ocorrem a cada 110 minutos na fase folicular e a cada 140 na fase lútea tardia. Acredita-se que alterações no tônus dopaminérgico deflagradas pela luz seja o principal mecanismo neuroendócrino envolvido nesse ritmo (FREEMAN et al, 2000). A prolactina aumenta com o estresse, provavelmente associado à secreção de corticotrofina (ACTH),

Os lactotofos são células funcionantes, responsáveis pela produção da prolactina e constituem 10 a 15% da adeno-hipofise, estão localizadas nas asas laterais posteriores. Além do papel no controle da secreção de prolactina, a dopamina e os agonistas dopaminérgicos seletivos parecem ter importante função na regulação da transcrição do gene da prolactina (ASA et al., 1999) e da proliferação das células lactotróficas (CONE et al., 2003). A transcrição do gene e secreção do hormônio são regulados pelo TRH, que tem ação estimulatória, e pela dopamina, que tem ação inibitória (MELMED & KLEINBERG, 2003). Receptores da prolactina são expressos nos seguintes locais: mamas, hipófise, fígado, córtex adrenal, rins, próstata, ovários,

testículos, intestino, epiderme, ilhotas pancreáticas, pulmões, miocárdio, cérebro e linfócitos (MELMED & KLEINBERG, 2003).

A síntese e secreção da prolactina na adeno-hipófise fetal começa nas primeiras semanas de gestação, diminuem pouco após o nascimento. Os níveis séricos da prolactina estão mais elevados no gênero feminino diminuindo progressivamente com a idade, especificamente na menopausa, (KLEINBERG et al., 1990; MELMED & KLEINBERG, 2003). Isto contrasta com os homens, cujos níveis se mantêm ou tendem a subir após os 45 anos (VEKEMANS & ROBYN, 1975). A queda da prolactina em mulheres com relação à idade é paralela à queda na circulação de estrógeno urinário (LONGCOPE, 1971). A importância fisiológica da mudança de mecanismos dopaminérgicos durante o envelhecimento tem sido claramente estabelecida. No homem a função dopaminérgica é possivelmente reduzida nos homens mais velhos, provocando aumento nas concentrações de prolactina (VAN COEVORDEN, 1991).

O útero é outra possível fonte de síntese e secreção de prolactina (WU, 1995; OSTROM, 1990). Em úteros não gravídicos, a síntese de prolactina foi detectada nas fases secretora e menstrual, coincidindo com os primeiros sinais histológicos de decidualização. Se a gravidez ocorre, o número de células deciduais diferenciadas e síntese de prolactina decidual aumentam após a implantação, alcança o acme entre 20 e 25 semanas, declinando próximo ao termo (RUAN, 1995). Jabbour e Critchley em 2001 confirmaram a expressão do receptor de prolactina (PRL-R) no endométrio e na decídua e que a expressão temporal dos PRL-R é idêntica. Por meio da ultrassonografia uterina os indivíduos MUT/MUT apresentam volume uterino reduzido em relação aos controles (OLIVEIRA, 2005; MENEZES, 2006), o que poderia refletir em uma redução dos níveis de prolactina

2.3 PROLACTINA E ESTEROIDES SEXUAIS

A estrutura dos estrógenos é dividida em três categorias básicas: Esteroides (estriol, estrona e 17 β -estradiol), Não esteroides (dietylbestrol) e os Fitoestrógenos (MIRKIN, 2007). É marcante os níveis de estrógeno nas fases fisiológicas na vida da mulher (infância, adolescência, menacne, climatério e senilidade), como também no ciclo menstrual e no período grávido puerperal. Por outro lado, os níveis de prolactina também variam no ciclo menstrual, gravidez e puerpério (ROBYN et al., 1973). As concentrações séricas da prolactina no climatério não são consensuais, podem estar reduzidas (NELSON et al., 1980), normais (ROLANDI et al., 1982) ou aumentadas na pre-menopausa (MIRKIN, 2007)). Os teores médios de prolactina e a frequência de pulso foram significativamente maiores nas mulheres do que nos homens, tanto de dia como de noite (período de 24 horas), sendo semelhante entre as mulheres na pós-menopausa, sugerindo que os níveis de estrogênio modulam a dinâmica da prolactina em ambos os sexos. Estes dados demonstram que o pulso de prolactina é significativamente diferente entre homens na andropausa e mulheres na pós-menopausa. Os níveis de estrógeno endógeno podem ter um papel importante nesta diferença (KATZNELSON, 1998). Os níveis de prolactina em mulheres na menopausa com implantes de estrogênio de longa duração, não produzem estado de hiperprolactinemia, podendo aumentar seus níveis sanguíneos em 13% (GOH et al., 1989).

Nos homens a secreção de prolactina é regulada por fatores provenientes do hipotálamo, hipófise e dos testículos. O papel da prolactina na fisiologia reprodutiva masculina não está esclarecido. É sugerido que a prolactina regula a produção da testosterona através de mecanismo de retroalimentação, e que os níveis séricos da prolactina desempenham um papel importante no mecanismo de condensação da cromatina durante a espermogênese (Gill-Silva, 1997). A conversão de testosterona em estradiol pela aromatase pode ser um mecanismo de influência dos esteróides sexuais na produção de prolactina

A proteína carreadora de esteroides sexuais (SHBG) e albumina são as principais proteínas ligantes de andrógenos no plasma. A SHBG é uma glicoproteína sintetizada no fígado, cuja síntese é modulada por vários fatores fisiológicos e patológicos. Estrógenos e hormônios tireoidianos estimulam sua síntese, enquanto andrógenos, glicocorticoides, hormônio de crescimento e insulina a inibem (FLEENOR & FREEMARK, 2001). Aproximadamente 96% da testosterona plasmática e de outros 17-hidroxiesteróides circulam ligados a SHBG, que pode aumentar com a idade, bem como sua capacidade de ligação (GRAY et al., 1991). Foi comprovado uma correlação inversa entre a concentração de SHBG com IGF-1 e IGFBP-1. A interpretação dada a esses achados é que o eixo insulina / IGFI/ IGFBP-1 seria um importante regulador da concentração da SHBG em meninas (TEIXEIRA et al., 2002).

2.4 DEFICIÊNCIA ISOLADA DO HORMÔNIO DE CRESCIMENTO (DIGH)

Embora a DIGH apresente uma incidência entre 1:3480 a 1:10000 nascidos vivos (LINDSAY et al., 1994), na população de Itabaianinha/SE esta relação é de 1: 279 nascidos vivos (SOUZA et al., 1997). As causas mais frequentes da DIGH genética são mutações no gene do GH (GH1) no cromossomo 17q23 ou no gene do receptor do GHRH (GHRHR) no cromossomo 7 p14 (BURMAN et al., 2001, ZENGER et al., 1997). As mutações no GHRHR são responsáveis pelo menos por 10% das causas genéticas de deficiência isolada de GH, (SALVATORI et al., 2001). Na população geral, são descritas, com frequência, crescentes mutações no GHRHR em diferentes áreas do mundo (SALVATORI et al., 2001; 2002; WAJNRAJCH et al., 1996). Além disso, o fato que em várias famílias de afetados combinam mutações em alelos distintos, defeituosos de GHRHR, sugerindo que estas mutações são bastante prevalentes (SALVATORI R et al., 2001; 2002).

A primeira mutação homozigótica no GHRHR foi descrita nos anões de Sindh do Paquistão (E72X) por (BAUMANN & MAHESHWARI, 1997). Estes autores sugeriram um

atraso de crescimento ou talvez, déficit estatural de adultos MUT/N. Os indivíduos com DIGH, “ Os anões de Itabaianinha/SE” com a mutação homozigota c.57 +1 G > A no GHRHR, representam a maior casuística de indivíduos MUT/MUT disponível para estudo (SOUZA H A, 1997). A constatação da grande frequência de indivíduos MUT/N na população de Itabaianinha (PEREIRA et al., 2007), também motiva o estudo deste indivíduos.

2.5 FENÓTIPO DOS HOMOZIGOTOS AFETADOS (MUT/MUT)

A DIGH de Itabaianinha provoca acentuada baixa estatura de início pós-natal com estatura final entre 107 e 136 cm ou -5,2 a -9,6 desvios-padrões abaixo da média estatural. Esta baixa estatura é proporcional, no que diz respeito aos seguimentos corporais, haja vista que o crescimento do tecido ósseo é o responsável pelo estabelecimento da altura final (TANNER., 1986). Dessa forma, mãos, pés, membros, tórax e crânio são proporcionalmente reduzidos, embora os dentes sejam de dimensões normais. É importante ressaltar que as dimensões de algumas estruturas, como o volume da adenohipófise corrigido para o volume craniano (OLIVEIRA, 2003), volume da tireóide (ALCÂNTARA, 2006) e massa ventricular esquerda corrigidos para a superfície corporal (BARRETO-FILHO et al., 2002), são menores que nos controles normais. A hipoplasia da adenohipófise provavelmente decorre da não-proliferação dos somatotrofos devido à resistência ao GHRH, e é um aspecto muito importante embora não universal nas mutações que envolvam o receptor do GHRH (OLIVEIRA et al., 2003; NETCHINE, 1998; OSORIO et al., 2002). Já para o estabelecimento do volume da tireóide e da massa ventricular esquerda são críticos à atividade do GH e seu principal mediador, IGF-I. Este fenômeno de redução preferencial de alguns órgãos é visto na ultra-sonografia dos órgãos intra-abdominais, na qual útero e baço apresentam redução das dimensões corrigidas para a superfície corporal; próstata e ovários são equivalentes aos controles normais; e rins, pâncreas e fígado são maiores quando corrigidos para a superfície corporal (OLIVEIRA et al., 2008).

Um aspecto fundamental neste modelo de DIGH genético e grave, no que diz respeito a da composição corporal, é a redução importante da massa magra desde a infância, com agravamento na puberdade (BARRETTO et al., 1999 ; GLEESON et al., 2002) e estabelecendo nos adultos um padrão de quantidade de massa magra (kg) bastante reduzida (BARRETO-FILHO et al., 2002; OLIVEIRA et al., 2006), com o percentual de gordura aumentado (%) e não da massa da gordura (kg). Outro dado importante é um predomínio da gordura abdominal observada em todas as faixas etárias.

As crianças e os adolescentes com DIGH de Itabaianinha/SE apresentam níveis elevados de colesterol LDL e de colesterol total em comparação com os controles da mesma região (GLEESON H.K et al., 2002; GLEESON H.K et al., 2007), que continuam durante toda a vida (BARRETO-FILHO et al., 2002; OLIVEIRA et al., 2006), efeito eventualmente associado à redução da expressão dos receptores hepáticos para o colesterol LDL. Estudos em ratos e humanos mostraram efeitos importantes de GH no metabolismo hepático do colesterol. A administração de GH estimula a expressão dos receptores hepáticos do colesterol LDL aumentando o catabolismo de LDL pelo fígado (ANGELIN et al., 1994). O aumento de colesterol plasmático com a idade (PARINI et al., 2008) ou no hipotireoidismo é pelo menos parcialmente secundário à diminuição da atividade nos receptores do colesterol LDL induzida pela diminuição na secreção de GH (HOOGERBRUGGE et al., 1996). Não há redução nos níveis de colesterol HDL, nem diferenças nos níveis de triglicérides entre os indivíduos com DIGH de Itabaianinha e os controles da mesma região. Embora a DGH moderada de início na idade adulta seja associada à insulino-resistência (HEW et al., 1996; GOLLA et al., 2005), os indivíduos com DIGH de Itabaianinha apresentam sensibilidade a insulina aumentada com comprometimento da função de célula beta (OLIVEIRA et al., 2012).

No metabolismo ósseo a DGH, de maneira geral, está associada com menor densidade mineral óssea e eventual risco de fraturas (SNEPPEN et al., 2007; SNYDER et al.,

2007). Os indivíduos com DIGH de Itabaianinha apresentam redução da resistência óssea, medida pela ultra-sonografia do calcâneo, embora acima do limiar de fratura, correspondendo ao relato da baixa frequência de fratura. (de PAULA et al., 1995).

No que diz respeito ao risco cardiovascular, os indivíduos com esta forma de DIGH apresentam menor massa magra, maior percentual de gordura, distribuição central de gordura, aumentado colesterol total e, na idade adulta, pressão arterial sistólica mais elevada, embora com índice de massa ventricular esquerda menor (BARRETO-FILHO et al., 2002). Com tantos fatores de risco cardiovascular associados, seria esperado que estes indivíduos apresentassem aterosclerose prematura, o que não foi evidenciado seja pela ecocardiografia de estresse ou pela aferição da espessura médio-intimal da carótida, ainda que os níveis de proteína C reativa de alta sensibilidade, um marcador inflamatório de risco cardiovascular, sejam marcadamente elevados (OLIVEIRA et al., 2006). Observou-se que a DIGH genética e grave é menos deletéria em termos de aterosclerose que a DGH adquirida ou moderada, talvez pela dificuldade de proliferação das células musculares lisas, etapa primordial para o crescimento de placa aterosclerótica, quando o eixo GH/IGF-1 é vitalício e gravemente deprimido. Por outro lado, a redução menos grave do IGF-I e de início na idade adulta pode levar à apoptose daquelas células, provocando a rotura da placa e os eventos cardiovasculares na DIGH adquirida ou moderada (BARRETO-FILHO et al., 2002; OLIVEIRA et al., 2006; DELAFONTAINE et al., 2004).

Embora numerosas citações refiram piora da qualidade de vida em indivíduos com DGH, a maioria é em DGH adquirida e de início na idade adulta (BLUM WF et al., 2003; CARROLL et al., 1998). Novamente é peculiar que o índice total de qualidade de vida (BLUM, 2003), avaliado por um questionário específico e validado para a DIGH, foi igual ao dos controles da mesma região e superiores ao de todas as séries de DIGH, analisados na Europa e nos Estados Unidos. Dessa forma, a DIGH genética e grave em uma população do nordeste

brasileiro em processo de urbanização não parece comprometer a qualidade de vida (BARBOSA, 2007)

No que toca a vida reprodutiva, as mulheres com DIGH de Itabaianinha apresentam a puberdade atrasada e o climatério de início mais precoce (GLEESON et al., 2007; MENEZES et al., 2008). Os indivíduos de ambos os sexos são férteis, embora a paridade das mulheres com DIGH seja menor que a das mulheres da região. Esta paridade pode se dever ao medo da cirurgia cesariana, pouco disponível no passado ou à menor duração da vida reprodutiva (MENEZES et al., 2008). Interessantemente, a lactação das mulheres com DIGH (MUT/MUT), foi semelhante a das mulheres normais. Um fato curioso é que apesar da lactação normal, as mulheres climatericas apresentam redução dos níveis de prolactina, que podem refletir menor exposição estrogênica, haja vista o climatério de início precoce nestas mulheres. Esta redução do nível de prolactina no climaterio motivou o presente estudo, em faixa etária mais ampla, em ambos os sexos.

2.6 FENÓTIPO DO HETEROZIGO (MUT/N)

Em Itabaianinha existem aproximadamente 2000 indivíduos MUT/N (PEREIRA et al., 2007), com um fenótipo discreto, de alguma forma intermediária entre os MUT/MUT e N/N, refletindo uma redução de 50% da concentração do GHRH receptor. Este fenótipo parcial, inclui redução de massa magra com tendência para a redução da massa gorda, e aumento da sensibilidade à insulina, apesar de apresentar altura e IGF-I sérica normais (PEREIRA et al., 2007)

2.7 SENSIBILIDADE INSULÍNICA

Tem sido exhaustivamente demonstrado que reduzida sensibilidade insulínica é um fator importante no desenvolvimento de anormalidade lipídica, acúmulo de gordura visceral e aterosclerose em indivíduos com obesidade, hipertensão arterial sistêmica e diabetes melitus tipo 2 (RASHID et al., 2003; DUVNJAK & DUVNJAK, 2009).

A associação entre obesidade, resistência insulínica e hiperinsulinemia é complexa. Estudo com 1308 indivíduos sem diabetes e com vários fatores de riscos cardiovascular, avaliando a frequência de obesidade pelo IMC ou circunferência abdominal, de resistência insulínica pelo clamp euglicêmico e hiperinsulinêmico e da hiperinsulinemia pelo estímulo com o teste de tolerância à glicose oral (TTGO) revelou que cada um destes fatores isoladamente associa-se ao risco cardiovascular. Contudo, apenas 8% dos pacientes que se encontravam nos quartis mais elevados para obesidade, resistência insulínica e hiperinsulinemia apresentavam simultaneamente os 3 fatores, exemplificando a dificuldade de se avaliar a resistência insulínica e/ou sensibilidade a insulina mesmo pelos métodos mais sofisticados ou adequados (FERRANNINI et al., 2007).

Esquemáticamente os métodos para avaliar sensibilidade a insulina envolvem a homeostase insulino/glicose através de técnicas basais (sem estímulo) e técnicas dinâmicas (submetidas a diferentes estímulos).

Entre as técnicas basais estão a insulinemia de jejum (medida absoluta dos níveis séricos de insulina em jejum) e, o $HOMA_{ir}$ (índice de insulino resistência, ou seja valores mais baixos indicam uma maior sensibilidade a insulina) (MATHEWES et al., 1985).

3. JUSTIFICATIVA

O trabalho anterior de Menezes et al 2006, demonstrou níveis séricos baixos de prolactina em mulheres MUT/MUT climatéricas. Esta redução das concentrações séricas da prolactina, pode corresponder á uma menor exposição estrogênica nestas mulheres com climatério antecipado. Decidimos aprofundar este estudo, com um numero maior de acometidos, numa faixa etária ampla e em ambos os gêneros, tanto em homozigotos afetados como em heterozigotos. Os dados obtidos poderão aclarar as inter relações fisiopatológicas entre a prolactina e os esteroides sexuais e a sensibilidade a insulina, neste particular modelo de DIGH congênita.

A menor concentração sérica de prolactina nos indivíduos homozigotos afetados é restrita ao climatério, não ocorrendo em faixas etárias anteriores.

5. OBJETIVOS

5.1 OBJETIVO GERAL

- Avaliar as concentrações séricas da prolactina em indivíduos com deficiência isolada e congênita do hormônio de crescimento

5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Avaliar as concentrações séricas da prolactina em indivíduos homozigotos afetados
- Avaliar as concentrações séricas da prolactina em indivíduos heterozigotos
- Verificar os fatores determinantes para secreção de prolactina nos indivíduos estudados
- Correlacionar as concentrações séricas da prolactina com sensibilidade insulínica

CASUÍSTICA

6.1 TIPO DE ESTUDO

Estudo analítico de corte transversal

6.2 PERÍODO DA PESQUISA

Estudo realizado no período de Abril de 2009 a Outubro de 2012.

6.3 LOCAL DA PESQUISA

Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe.

6.4 POPULAÇÃO DO ESTUDO

Os indivíduos estudados são todos residentes na cidade de Itabaianinha localizada no centro-sul do Estado de Sergipe/Brasil, possui cerca de 35.000 habitantes e tem uma área territorial de 522 km² de extensão, distando 154 km da capital do Estado, a cidade de Aracaju fig 2. A região norte do município inclui a sede municipal com 19.821 habitantes e o aglomerado de Carretéis e 11 arredores, com uma população de 1.067 indivíduos, onde nasceram 92,4% dos afetados e os ancestrais dos remanescentes (AGUIAR-OLIVEIRA, 1998). Embora oriundos do meio rural, a maior parte dos anões está em fase de urbanização. Os indivíduos estudados são do gênero feminino e masculino na faixa etária entre de 25 a 65 anos de idade. Os indivíduos foram genotipados em três grupos MUT/MUT, MUT/N e N/N a partir do DNA obtido por meio do esfregão de células da mucosa bucal, onde os indivíduos eram instruídos para lavar a boca 03 vezes e em seguida a pessoa, treinada para coleta, introduzia na cavidade oral do indivíduo, um cotonete com borda em escova e fazia uma fricção suave na face interna da bochecha. Em seguida este cotonete era acondicionando no invólucro, previamente identificado com o nome do indivíduo, data e lado da coleta e só então era lacrado e

acondicionado em refrigeração, de onde era enviado para Universidade John Hopkins,(Dr Roberto Salvatori MD) onde foi realizada amplificação do DNA por PCR (Reação em cadeia da polimerase) e a genotipagem realizada pela técnica TaqMan SNP C_15757069_10 (Applied Biosystems, Foster City, CA).

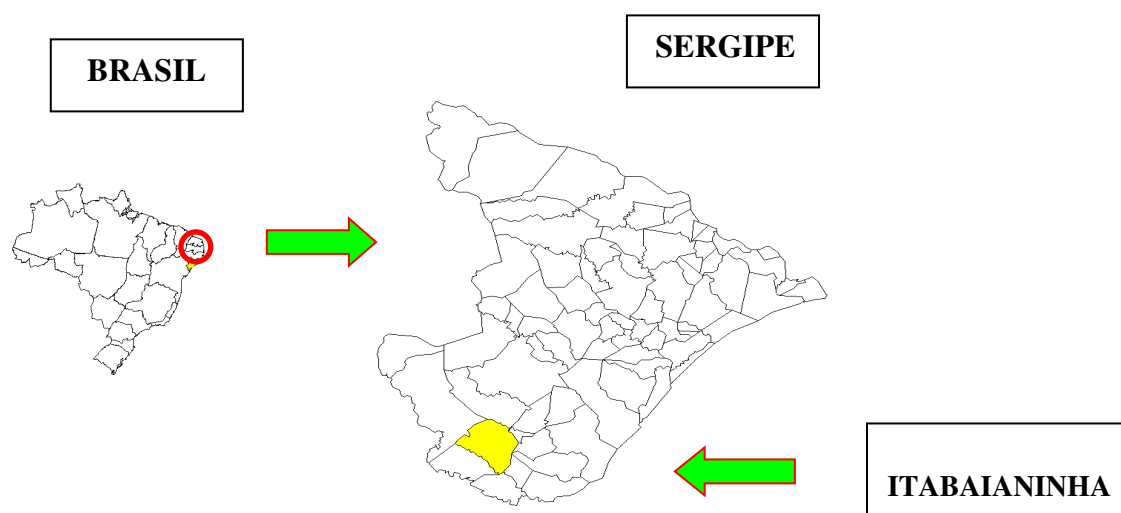


Fig 2. Brasil, Sergipe, Itabaianinha.

N/NFilha



Filha MUT/N, Neto MUT/MUT, FilhaMUT//N, Mãe MUT/N, Filha MUT/MUT, FilhoMUT/MUT

Fig. 3 Família da comunidade de Itabaianinha, Sergipe, Representação de indivíduos dos grupos estudados, N/N, MUT/MUT e MUT/N

6.5 AMOSTRA

A amostra foi acidental, não probabilística, composta por indivíduos portadores de MUT/MUT, MUT/N e N/N, assim constituídos:

- MUT/MUT: 24 indivíduos de ambos sexos sendo 12 do gênero feminino portadores da DIGH, homozigóticos para mutação c.57+1G >A no GHRH-R
- N/N: 25 indivíduos, sendo 11 do gênero feminino, homozigotos normais, da mesma região e mesma faixa etária.
- MUT/N: 25 indivíduos sendo 14 do gênero feminino heterozigotos para mutação c.57+1G >A no GHRH-R

6.6 SELEÇÃO DOS INDIVÍDUOS

Critérios de inclusão:

- Idade dos 25 aos 65 anos:
- MUT/MUT
- MUT/N

Critérios de exclusão:

- Indivíduos com idade inferior aos 25 anos ou acima dos 65 anos;
- Tratamento prévio com hormônio do crescimento GH;
- Tratamento de reposição hormonal
- Uso de medicamentos que interferem nos níveis de prolactina;

MÉTODOS

6.7 ANTROPOMETRIA

O peso foi aferido em (kg) utilizando balança da marca comercial Felizola com indivíduos usando apenas um avental e roupas íntimas. A altura em (cm) foi verificada com antropômetro vertical fixo. A técnica consistiu em posicionar o indivíduo de pés descalços sobre a plataforma, com calcanhares juntos, nádegas e ombros em contato com o eixo vertical do instrumento e membros superiores relaxados, em extensão ao longo do corpo. O pesquisador exerceu uma leve pressão para cima no processo mastoide mantendo a face posicionada de modo que a visão se mantivesse no plano horizontal, com comissura externa do olho e meato auditivo neste plano. A leitura da medida foi feita no final da expiração. Calculado o escore de desvio-padrão da altura para a idade (EDP a/i) de cada indivíduo nos grupos, utilizando-se os dados do NCHS– National Center of Health Statistics. O índice de massa corpórea foi calculado por meio da fórmula ($IMC = \text{Peso} / (\text{Altura})^2 - \text{kg/m}^2$). IMC é avaliado segundo os critérios proposto por Kopelman em 1994 e Zafari et al 2003. As dosagens hormonais obtidas através de amostra sanguínea única, matinal, em jejum.

6.8 DOSAGEM HORMONAL E BIOQUÍMICA

O sangue para dosagem hormonal foi coletado após um noite de jejum. Em mulheres que menstruavam foi coletado na primeira semana do início de menstruação. Fluoroimunoensaios foram usados para, prolactina (ng/ml) e estradiol (pg/ml), testosterona (ng/ml) (PerkinElmer Life and Analytical Sciences, Turku, Finland). A globulina ligadora dos hormônios sexuais (SHBG) (nmol/ml) foi dosada por um ensaio quimioluminescente (IMMULITE® 2000 SHBG Los Angeles, CA 90045-6900 USA). A testosterona livre em nanograma/dl foi calculada seguindo as recomendações da Endocrine Society (BHASIN et al., 2010).

A sensibilidade à insulina foi avaliada pelo índice de avaliação da homeostase, que é o modelo de resistência à insulina (HOMA-ir) calculada com a fórmula: a insulina no soro em jejum (mU / ml) x glicose plasmática em jejum (mmol / L) / 22,5. Menores valores de HOMA-ir indicam maior sensibilidade a insulina. A glicose foi medida pelo teste colorimétrico enzimático Trinder. A insulina foi medida por um ensaio imunofluorométrico com uma sensibilidade do ensaio de 0,5 mU / ml (PerkinElmer Life and Analytical Sciences, Turku, Finlândia) e variabilidades intra-ensaio e inter-ensaio foram de 2,5 e 3% respectivamente.

A fim de verificar se existe qualquer diferença de nível entre a prolactina pré- e pós-menopausa MUT / MUT, nove mulheres $\leq$ idade de 45 anos foram comparados com os dados de sete MUT/MUT climatericas (MENEZES et al., 2006)

6.9 ANÁLISE E INTERPRETAÇÃO DOS DADOS

- Teste estatístico para comparação das hipóteses utilizou-se o programa SPSS versão 18
- Teste Anova e Pós-Teste de Bonferroni aplicamos para comparação dos 3 grupos
- O Coeficiente de Pearson foi utilizado para verificar a correlação entre as variáveis e apresentados em gráficos de dispersão
- O modelo linear geral, incluindo ANOVA e regressão, utilizando a prolactina basal como variável dependente e ANOVA com dois fatores (grupo e sexo) fixos e ajustados para idade, IMC, estradiol, testosterona total e SHBG
- Valor de significância estatística $p > 0,05$.

7. CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

O trabalho foi previamente aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Sergipe, por ser continuidade de pesquisa do projeto geral de portadores de “Consequência da Deficiência Isolada e Vitalícia do Hormônio de Crescimento”. Antes da inclusão de qualquer indivíduo, foi feito esclarecimento acerca da metodologia da pesquisa, dos objetivos e riscos e, em seguida, assinado o Termo de Consentimento que é de fácil e simples compreensão, livre e esclarecido, podendo o indivíduo se retirar do estudo no momento que o desejasse. Os participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), (Anexos IV) e o presente estudo foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade Federal de Sergipe UFS, parecer nº 1361/2004 (Anexos V).

8. RESULTADOS

8.1 Descrição da amostra

A amostra foi separada em três grupos no total de 74 indivíduos que foram pareados em número, sexo e idade: 24 (MUT/MUT) 32,4%, 25 (N/N) 33,8% e 25 (MUT/N) 33,8% destes, 37 do sexo masculino e 37 do sexo feminino, nas idades respectivas: MUT/MUT 39,25(11,72) anos, N/N 39,90(12,50) e MUT/N 40,08(10,88)

8.2 Dados Antropométricos

Os dados antropométricos idade, peso, altura e IMC nos grupos, N/N, MUT/MUT, MUT/N estão apresentados na Tabela 1, sendo que o peso e a altura do grupo MUT/MUT foram menores que os grupos MUT/N e N/N e o peso do grupo MUT/N foi menor que o grupo N/N.

Tabela 1. Os dados antropométricos expressos em média (desvio padrão) dos 74 indivíduos nos grupos: N/N, MUT/MUT e MUT/N.

Variáveis	N/N n=25 (11feminino)	MUT/MUT n=24 (12 feminino)	MUT/N n=25 (14 feminino)
Idade (anos)	39,9 (12,50)	39,25 (11,72)	40,08 (10,88)
Peso (Kg)	69,65(13,06)	37,20(5,95) ^{a***}	59,35 (10,26) ^{b***}
Altura (cm)	165,57 (9,46)	128,20(9,42) ^{a***}	160,66 (9,28)
IMC (peso/altura ²)	25,32 (3,85)	23,04 (4,64)	22,88 (2,80)

a*** p < 0001 em comparação com N/N e MUT/N b*** p < 0,001 em comparação com N/N

Os dados antropométricos no sexo masculino: idade, peso, altura e IMC nos grupos (N/N, MUT/MUT, MUT/N) estão apresentados na Tabela 2, sendo que o peso e a altura do grupo MUT/MUT foram menores que os grupos MUT/N e N/N e peso e altura do grupo MUT/N foram menores que o grupo N/N. O IMC do grupo MUT/N foi menor que o grupo N/N.

Tabela 2. Dados antropométricos, média e desvio padrão dos 37 indivíduos do sexo masculino nos grupos: N/N, MUT/MUT e MUT/N

Variáveis	N/N N=14	MUT/MUT n=12	MUT/N n=11
Idade (anos)	37,50 (11,96)	39,25(11,74)	42,00 (11,39)
Peso (Kg)	73,89 (12,61)	36,33(5,87) ^{a***}	62,26 (10,56) ^{b**}
Altura (cm)	164,50 (17,25)	132,04 (6,98) ^{a***}	160,66 (8,81) ^{b**}
IMC (peso/altura ²)	24,91 (3,06)	21,17 (3,92) ^{c*}	22,48 (2,84)

^{a***} p < 0,0001 em comparação com N/N e MUT/N ^{b**} p < 0,001 em comparação com N/N

^{c*} p < 0,05 em comparação com N/N.

Os dados antropométricos no sexo feminino: idade, peso, altura e IMC dos grupos (N/N, MUT/MUT, MUT/N estão apresentados na tabela 3, sendo que o peso e a altura do grupo MUT/MUT foram menores que os grupos MUT/N e N/N.

Tabela 3. Dado antropométrico media e desvio padrão de 37 indivíduos do sexo feminino nos grupos: N/N, MUT/MUT e MUT/N.

Variáveis	N/N n=11	MUT/MUT n=12	MUT/N n =14
Idade (anos)	43,09 (13,01)	39,25(12,23)	38,57 (10,62)
Peso (Kg)	64,26(12,07)	38,06 (6,16) ^{a***}	57,5 (9,78)
Altura (cm)	157,80 (6,50)	124,37 (10,24) ^{a***}	156,42 (7,41)
IMC (peso/altura ²)	25,85 (4,79)	24,99 (4,70)	23,19 (2,81)

a*** p < 0,0001 em comparação com N/N e MUT/N

8.3 Dados Laboratoriais

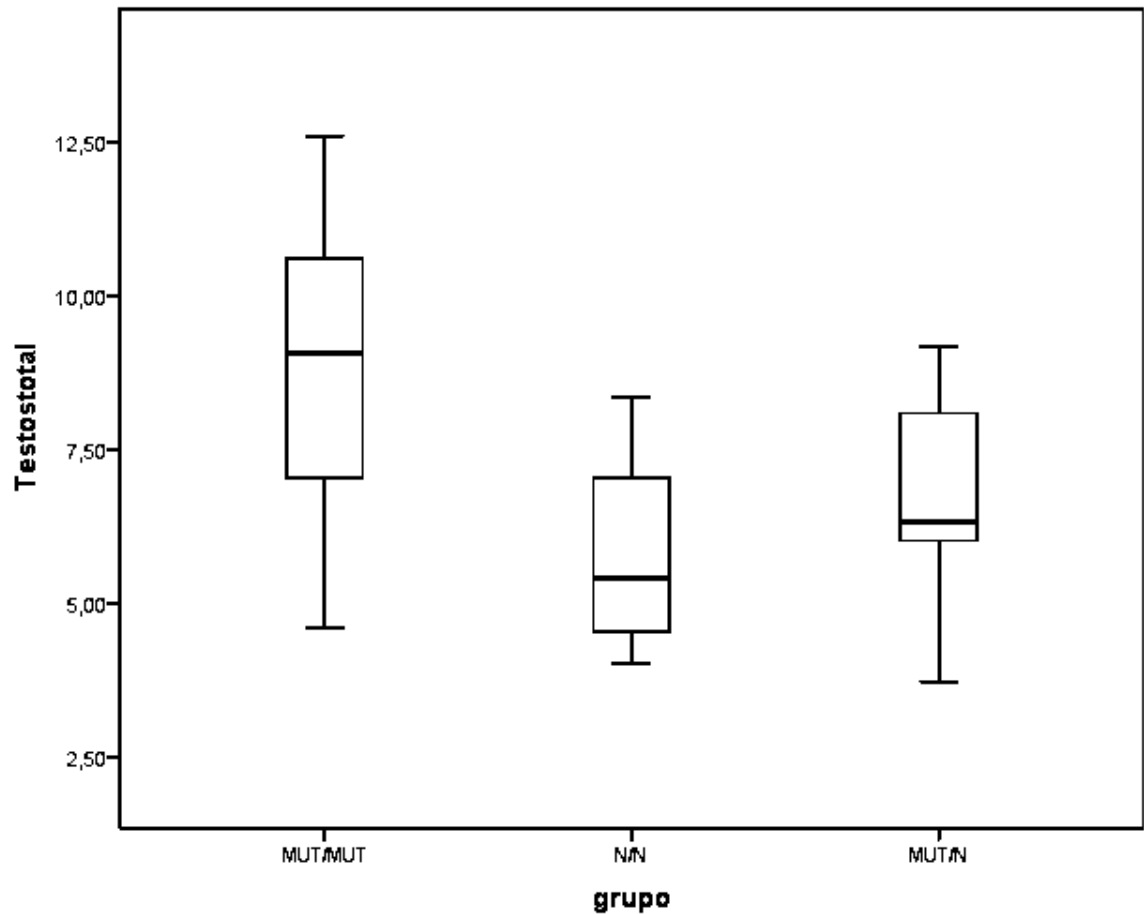
Os dados laboratoriais na tabela 4 mostram as concentrações de estradiol, prolactina, testosterona total e livre e SHBG em 37 indivíduos do sexo masculino entre os três grupos, demonstrando em que a testosterona total e SHBG do grupo MUT/MUT é mais elevada em relação ao grupo N/N com $p < 0,0001$.

Tabela 4. Dados hormonais de 37 indivíduos do sexo masculino nos grupos: N/N, MUT/MUT e MUT/N. Os valores da prolactina foram expressos em mediana (distância interquartílica)

Variáveis	N/N n = 14	MUT/MUT n= 12	MUT/N n =11
Estradiol (pg/ml)	31,43 (10,11)	32,81 (14,35)	37,31 (12,95)
Prolactina (ng/ml))	5,86 (5,29)	9,56 (7,70)	6,89 (3,55)
TestosteronaT (ng/ml)	5,73 (1,39)	8,80 (2,53) ^{a***}	6,73 ((1,73) ^{b*}
Testosterona L (ng/ml)	13,86 (4,2)	15,6 (4,3)	15,6 (5,6)
SHBG (nmol/ml)	28,7 (13,5)	51,28 (15,97) ^{a***}	33,05 (16,15) ^{b*}

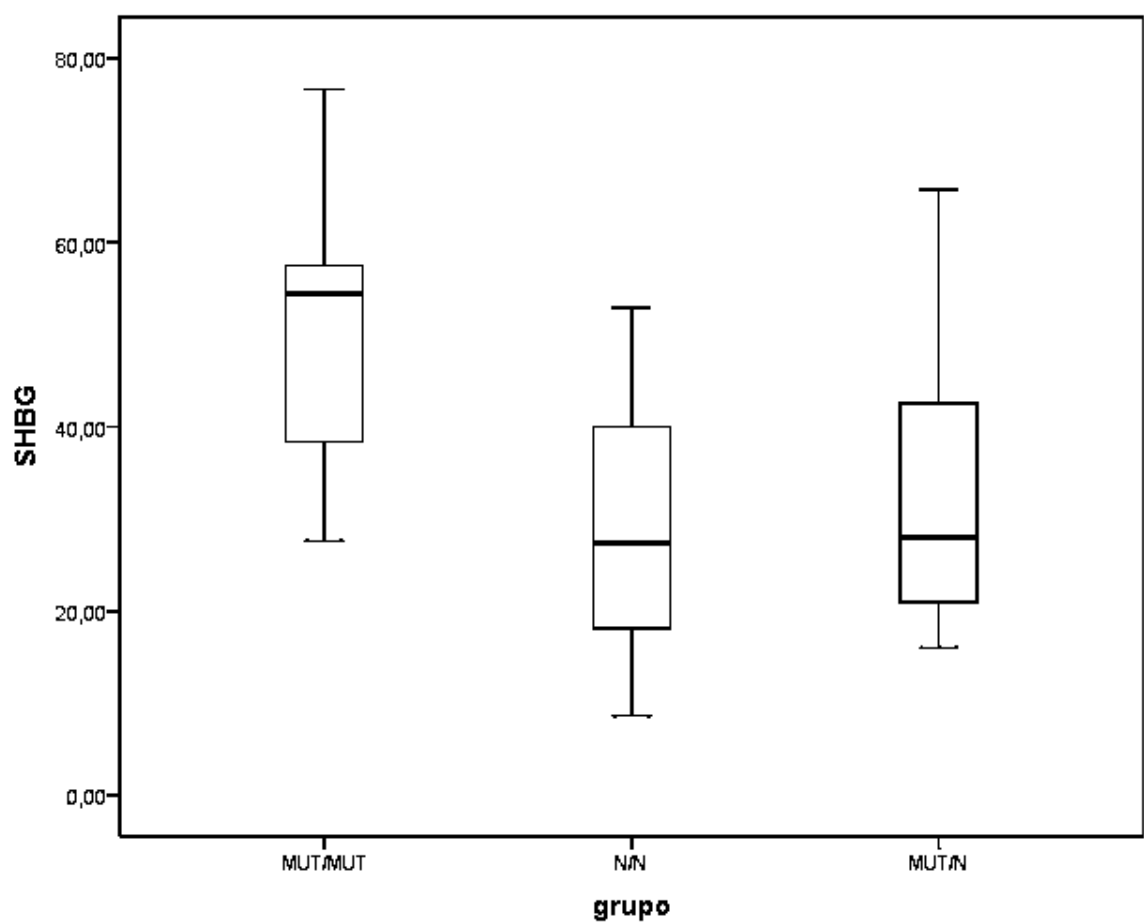
a*** $p < 0,001$ em comparação com N/N, b* $p < 0.05$ em comparação ao MUT/MUT,

No gráfico 1 mostra que no sexo masculino a testosterona total é maior no grupo MUT/MUT em relação aos grupos MUT/N e N/N .



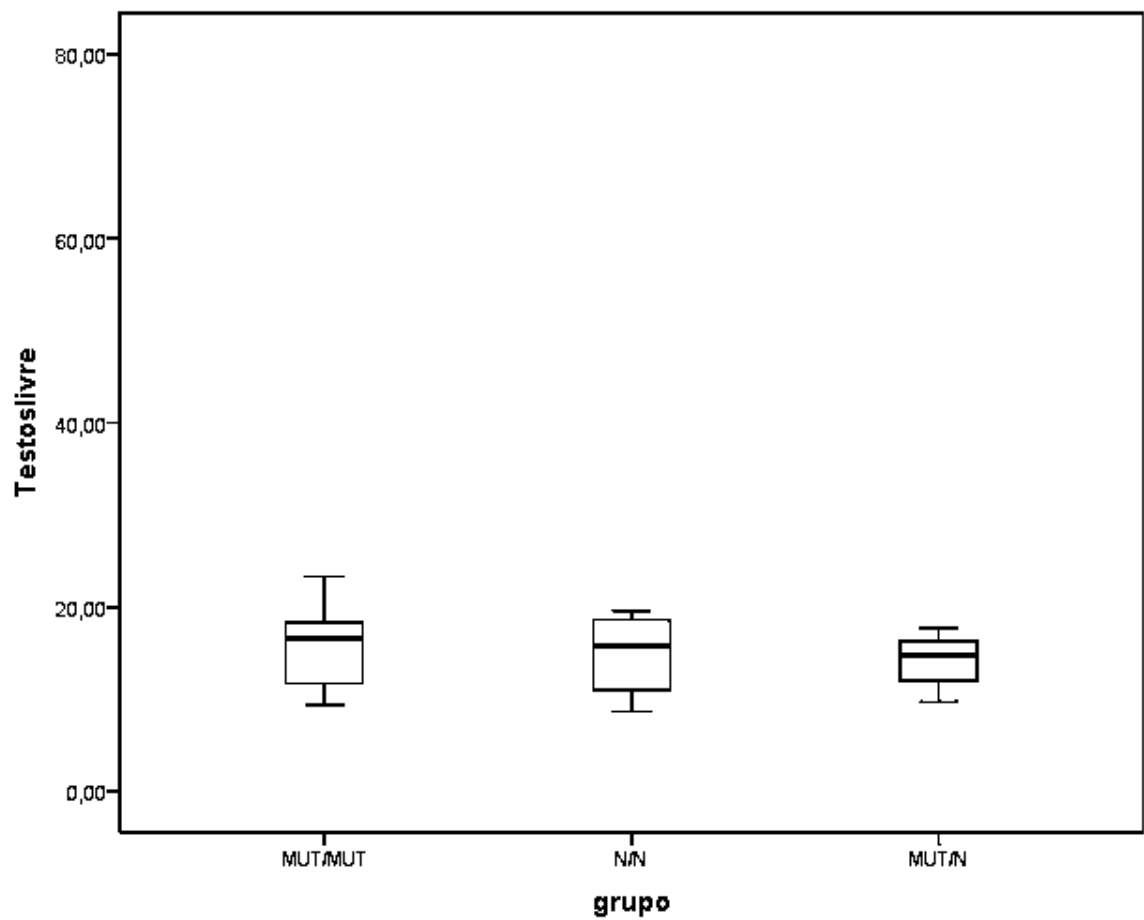
O gráfico 1 mostram as concentrações de testosterona total nos 37 indivíduos do sexo masculino.

No gráfico 2 mostra que no sexo masculino o SHBG é maior no grupo MUT/MUT em relação aos grupos MUT/N e N/N .



O gráfico 2 mostram as concentrações de SHBG nos 37 indivíduos do sexo masculino.

No gráfico 3 mostra que no sexo masculino a testosterona livre é semelhante nos três grupos: MUT/MUT, MUT/N e N/N



O gráfico 3 mostram as concentrações de tesoterona livre nos 37 indivíduos do sexo masculino

Os dados laboratoriais na tabela 5 mostram as concentrações de estradiol, prolactina, testosterona total e livre e SHBG nos 37 indivíduos do sexo feminino entre os três grupos, não apresentam diferenças significativas.

Tabela 5. Dados hormonais média e desvio padrão de 37 indivíduos do sexo feminino nos grupos: N/N, MUT/MUT e MUT/N.

Variáveis	N/N n=11	MUT/MUT n=12	MUT/N n =14
Estradiol (pg/ml)	68,21(54,33)	88,77 (82,45)	67,58 (64,41)
Prolactina (ng/ml))	6,35 (1,90)	12,06 (9,87)	7,81 (4,33)
Testosterona T (ng/ml)	0,31(0,17)	0,36(0,23)	0,39 (0,24)
Testosterona livre (ng/ml)	0,51 (0,28)	0,35 (0,24)	0,59 (0,52)
SHBG	59,79 (31,81)	68,10 (26,43)	58,38 (42,90)

8.4 Correlações da Prolactina nos 3 grupos com idade, IMC, estradiol, testosterona total e livre e SHBG .

A prolactina correlacionou-se significativamente com a idade e estradiol nos 74 indivíduos estudados, tabela 6.

Tabela 6. Correlação da prolactina com grupo, idade, IMC, estradiol e testosterona total e livre e SHBG dos 74 indivíduos 3 grupos, ambos os sexo.

Variáveis	r	p
Prolactina x idade	-0,397	< 0,0001
Prolactina x IMC	-0,155	0,187
Prolactina x Estradiol	0,275	0,018
Prolactina x TestosteronaT	0,070	0,553
Prolactina x Testosterona L	0,056	0,635
Prolactina x SHBG	0,194	0,101

Os gráficos 4 e 5. Mostram que quanto menor for a concentração de prolactina maior será a idade dos indivíduos e quanto maior a concentração de estradiol maior será a concentração de prolactina

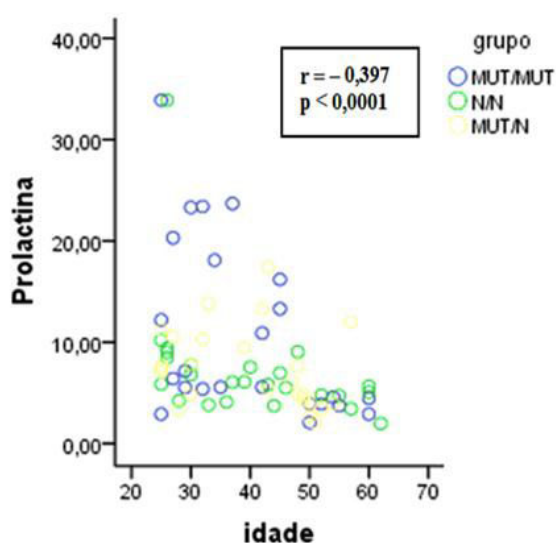


Gráfico 4

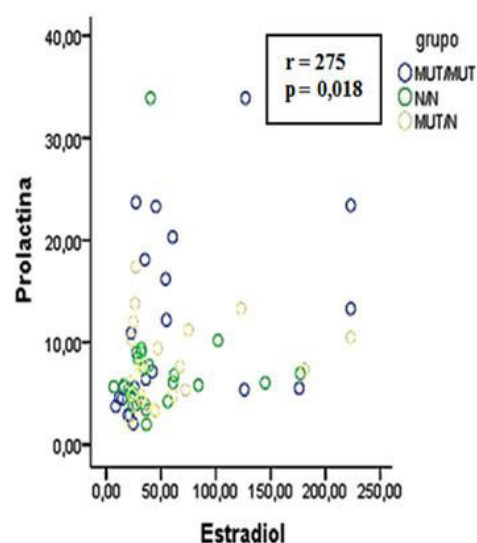


Gráfico 5

Gráfico 4 e 5. Mostram a correlação da prolactina com idade e estradiol nos grupos MUT/MUT, N/N e MUT/N em 74 indivíduos de ambos os sexos .

8.5 Correlações da Prolactina no sexo masculino com idade, IMC, estradiol e testosterona total e livre e SHBG.

A prolactina correlacionou-se significativamente com a testosterona nos 37 indivíduos do sexo masculino tabela 7.

Tabela 7. Correlação da Prolactina com grupo, idade, IMC, estradiol, testosterona total e livre e SHBG dos 37 indivíduos sexo masculino.

Variáveis	r	p
Prolactina x idade	-0,296	0,075
Prolactina x IMC	- 0,039	0,187
Prolactina x Estradiol	0,253	0,131
Prolactina x TestosteronaT	0,330	0,046
Prolactina x Testosterona L	0,005	0,977
Prolactina x SHBG	0,008	0,965

No gráfico 6 mostra que quanto maior for a concentração de prolactina maior será a concentração de testosterona nos indivíduos dos sexos masculinos

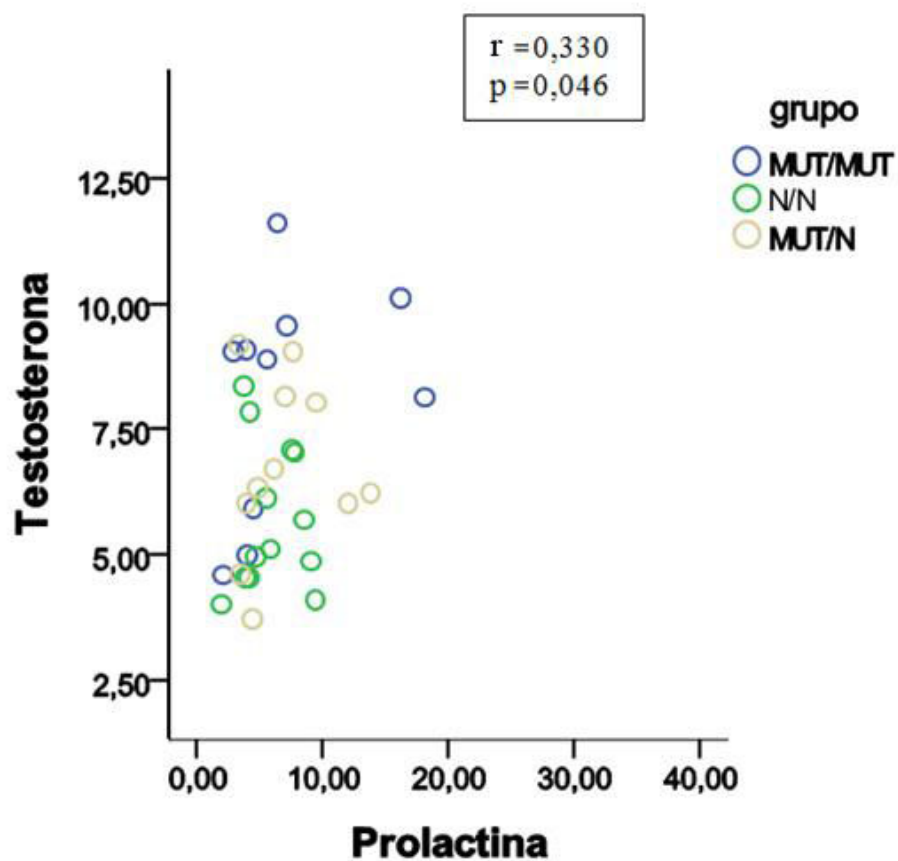


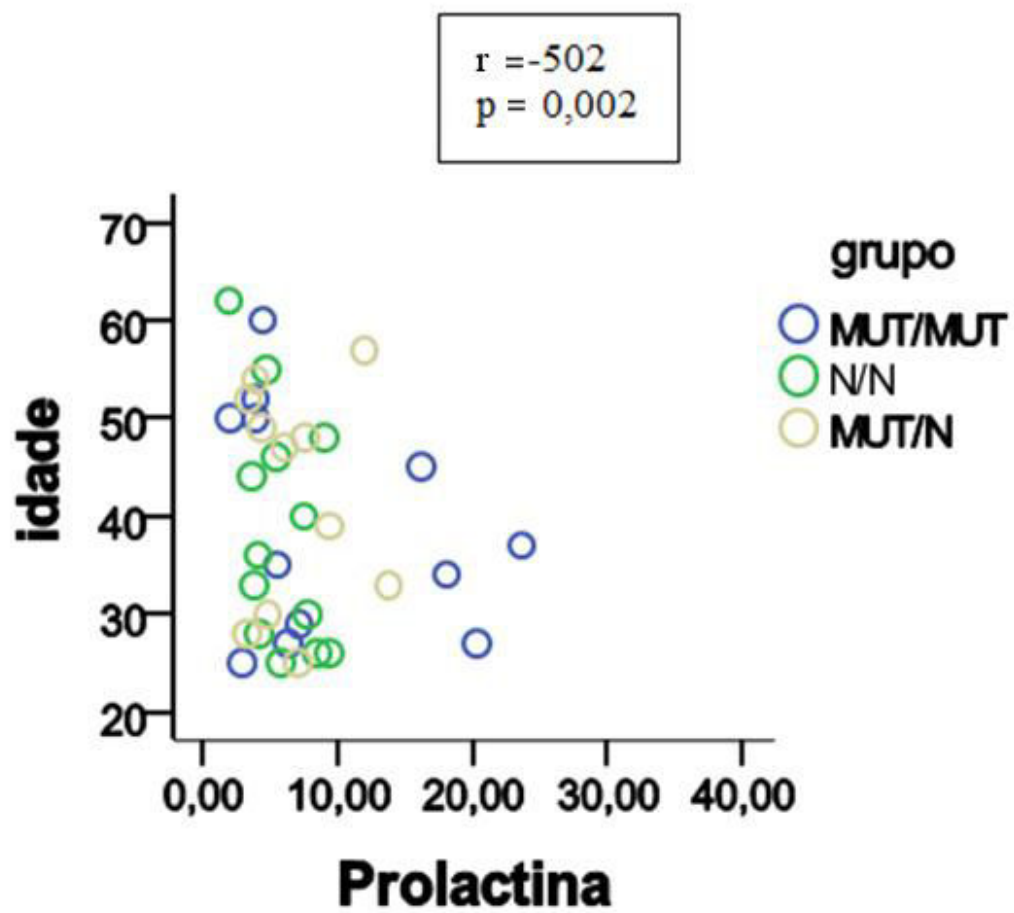
Gráfico 6. Correlação da prolactina com a testosterona nos grupos MUT/MUT, N/N e MUT/N em 37 indivíduos do sexo masculino.

8.6 Correlações da Prolactina no sexo feminino com idade, IMC, estradiol e testosterona total e livre e SHBG.

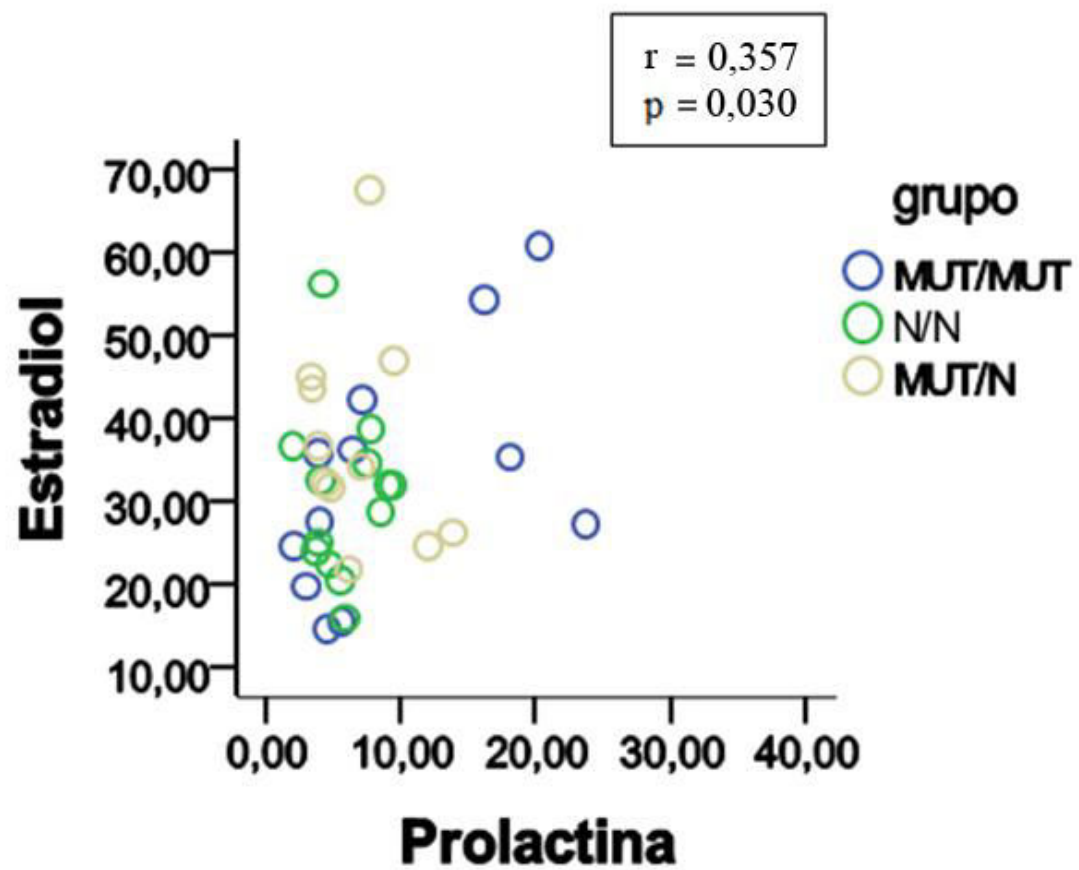
A prolactina correlacionou-se significativamente com a idade, estradiol e testosterona em 37 indivíduos do sexo feminino tabela 8.

Tabela 8. Correlação da prolactina com grupo, idade, IMC, estradiol e testosterona total e livre e SHBG nos 37 indivíduos sexo feminino.

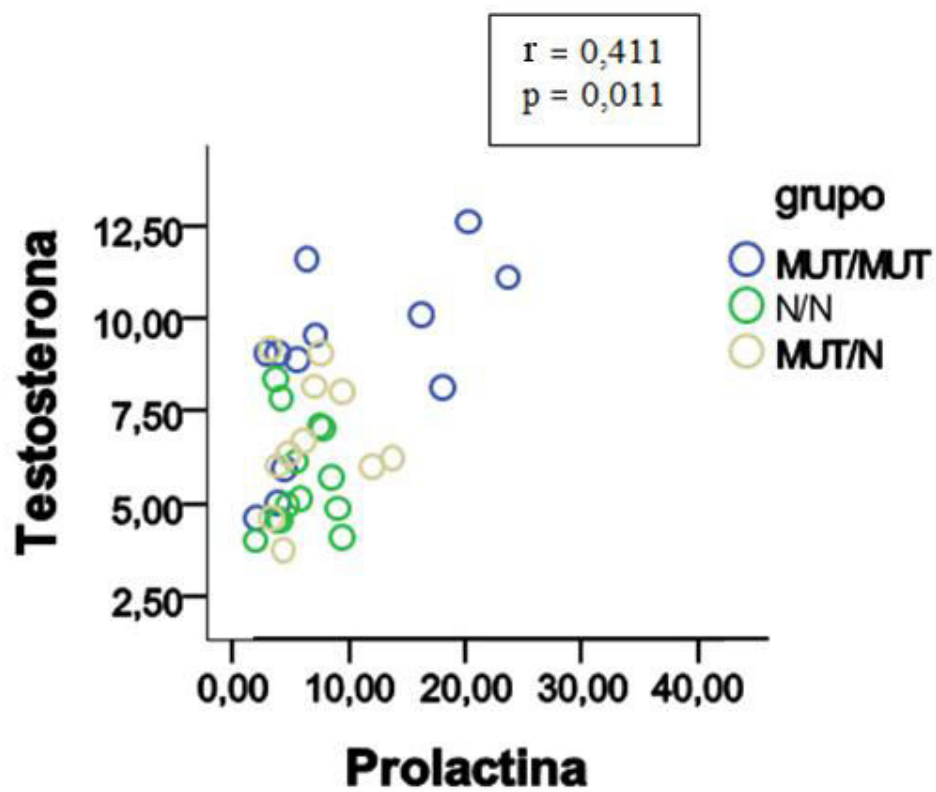
Variáveis	r	p
Prolactina x idade	-0,502	0,002
Prolactina x IMC	- 0,357	0,089
Prolactina x Estradiol	0,357	0,030
Prolactina x Testosterona T	0,411	0,011
Prolactina x Testosterona L	-0,320	0,851
Prolactina x SHBG	0,299	0,072



O gráfico 7. Mostra a correlação da prolactina com a idade em 37 indivíduos do sexo feminino.



O gráfico 8. Mostra a correlação da prolactina com estradiol em 37 indivíduos do sexo feminino



O modelo linear geral usando prolactina como variável dependente e ANOVA com dois fatores (sexo e grupo), ajustados para idade e IMC foi capaz de explicar 25,8% da variabilidade de prolactina, sendo a idade a covariável estatisticamente significativa ($p = 0,021$), com um r^2 ajustado de 0,81 (explicando 8,1% da variabilidade de prolactina). HOMA-ir no grupo MUT/MT, 0,55 (0,49) foi menor do que no N/N, 0,92 (0,94), $p = 0,0031$ e no MUT'N, 0,96 (0,57), $p = 0,004$, mas não houve correlação entre a prolactina e HOMA-ir. Nas mulheres MUT/MUT o nível de prolactina foi maior na pré-menopausa do que na posmenopausa ($14,83 \pm 9,96$ vs $3,85 \pm 1,91$ ng / ml, $p = 0,011$). Houve também uma correlação positiva nos homens entre a testosterona total e SHBG nos 37 indivíduos do sexo masculino ($r = 0,642$, $p < 0,0001$) e uma correlação negativa entre SHGB e HOMA-ir ($r = -0,446$, $p = 0,006$). Nenhuma correlação foi encontrada entre SHBG e HOMA-ir nas mulheres.

Em trabalho anterior foi relatado que o nível de prolactina era menor em mulheres MUT/MUT climatéricas comparadas com mulheres N/N da mesma idade (MENEZES et al., 2008). Esta redução do nível de prolactina em mulheres MUT / MUT é limitada ao período do climatério. A redução da prolactina em mulheres MUT / MUT poderia ser esperada com base em três fatores: a redução do volume da pituitária (OLIVEIRA et al., 2003); embora esta hipoplasia seja predominantemente devida a uma redução dos somatotrofos (LIN et al., 1993); a falta de ação GHRH e consequente reduzida secreção noturna de prolactina (SCHUSSLER et al., 2006); e a redução do volume do útero (OLIVEIRA et al., 2008), principal fonte de secreção de prolactina extra-pituitária (WU et al., 1995). No entanto, todos estes três fatores poderiam também atuar na da idade adulta jovem,

O principal achado deste trabalho é que não há qualquer diferença nas concentrações séricas de prolactina entre os indivíduos homozigotos ou heterozigotos para mutação c.57+1 G > A no GHRHR, em adultos de ambos os sexos, quando uma faixa etária mais ampla foi estudada dos 25 aos 62 anos de idade. Isto está de acordo com as nossas descobertas anteriores de amamentação normal de mulheres com DIGH (MENEZES et al., 2008) e em contraste com alta frequência de falha de lactação em mulheres com DGH, com insuficiência de prolactina em sobreviventes em longo prazo de leucemia infantil tratados com radioterapia craniana (FOLLIN et al., 2012). Os níveis de prolactina são normais e a redução de IGF-I é mais severa em nossas mulheres com DIGH que nas sobreviventes de leucemia, em concordância com a hipótese que foi a falta da prolactina e não a DGH, responsável pela inabilidade das mulheres sobreviventes de leucemia para a lactação. O fato da lactação normal em mulheres com DIGH congênita grave concorda com dados em camundongos com ablação específica do gene de GHRH que tem conteúdo normal de prolactina pituitária e não têm problemas com a lactação (ALBA & SALVATORI, 2004). Além disso, já anteriormente demonstramos que o peptídeo liberador de GH do tipo 2 (GHRP-2), um do secretagogo de GH, análogo ao ligante natural ghrelina, provoca um aumento dos níveis de prolactina normais nestes indivíduos com DGH (GONDO et al., 2001). Por conseguinte, conclui-se que a secreção de prolactina é normal em indivíduos com DGH congênita devido a uma mutação no GHRHR.

Mulheres MUT/MUT apresentam níveis de prolactina menores na pós-menopausa em relação a pre-menopausa (MENEZES et al., 2008). Portanto, a redução do nível de prolactina em mulheres MUT/MUT (DIGH) é exclusivamente de climatério. Embora não haja consenso na literatura sobre os níveis de prolactina basal nesta fase da vida da mulher (NELSON et al., 1980; METACALF & ROLANDI et al, 1982), uma recente análise da secreção de 24 horas de prolactina, mostrou queda drástica da secreção de prolactina em mulheres após a menopausa

(ROELFSEMA et al., 2012). Encontramos uma correlação negativa significativa entre a prolactina e idade $p < 0,0001$, e uma correlação positiva entre a prolactina basal e níveis de estradiol $p = 0,018$, sugerindo que a redução da prolactina nas mulheres MUT / MUT climatéricas reflete antecipação da redução de estradiol encontrada na menopausa (LONGCOPE, 1971). A análise com o modelo de regressão linear mostrou que a idade foi o principal fator determinante na secreção de prolactina, em indivíduos com DIGH congênita. Ao menos nas mulheres com DIGH a antecipação do climatério, reduz a exposição estrogênica do galactotrofos hipofisários mais cedo que em mulheres normais.

Na faixa etária de 25 ao 62 anos de idade a testosterona total foi maior nos homens MUT/MUT em comparação com N/N. No entanto, encontramos também aumento das concentrações séricas do SHBG, sem nenhuma diferença no cálculo da testosterona livre que estava normal. Nos homens entre os 25 e 44 anos de idade, a testosterona foi maior no grupo MUT/MUT tanto em comparação com N/N e como MUT/N, sendo que no MUT/N os níveis de testosterona total foi maior que o grupo N/N. Curiosamente, as orientações práticas da terapia de testosterona em homens adultos com síndromes de deficiência androgênica: "Diretrizes de prática clínica da Endocrine Society", omitem deficiência de GH, como causa de aumento de SHBG, apesar de listar acromegalia como uma causa de redução de SHBG (BHASIN et al., 2010).

SHBG e resistência a insulina podem estar ligados por alterações genéticas ou adquiridas (mudanças na composição corporal e em aspectos nutricionais), envolvendo o fator hepático nuclear alfa tipo 4, o fator chave na transcrição da SHBG no fígado, mas possivelmente outros fatores como o receptor gama proliferador de peroxissoma o PPAR gamma (PUGÉAT et al., 2010). Como SHBG reduzida é um sensível biomarcador de insulino resistência (PUGÉAT et al., 2010), os valores altos da SHBG nos homens MUT / MUT podem ser causados pelo aumento da sensibilidade à insulina (OLIVEIRA, 1997). De fato encontramos uma relação negativa e significativa entre SHBG and HOMA_{1c}, sugerindo uma relação entre os elevados níveis de SHBG nos homens MUT/MUT e uma maior sensibilidade à insulina.

Em conclusão, os níveis de prolactina sérica em indivíduos adultos homozigótico e heterozigóticos para a mutação c.57 + 1 G > A no GHRH-R são normais. O menor nível de prolactina anteriormente encontrado no climatério de mulheres MUT / MUT pode refletir a curta vida reprodutiva com menarca tardia e antecipação do climatério com menor exposição de estradiol aos lactotrofos hipofisários.

10. CONCLUSÕES

- As concentrações séricas de prolactina em indivíduos homozigotos afetados são semelhantes aos homozigotos normais
- As concentrações séricas de prolactina em indivíduos heterozigotos são semelhantes aos homozigotos normais
- A idade foi o principal fator determinante na secreção de prolactina, em indivíduos com DIGH congênita.
- Não houve correlação entre prolactina e sensibilidade insulínica, em indivíduos com DIGH congênita.

11. REFERÊNCIAS

AGUIAR-OLIVEIRA, M.H. et al. Effect of severe growth hormone (GH) deficiency due to a mutation in the GH-releasing hormone receptor on insulin-like growth factors (IGFs), IGF-binding proteins, and ternary complex formation throughout life. **J Clin Endocrinol Metab**, v.84, p.4118-4126, 1999.

ALBA, M.; SALVATORI, R. A mouse with targeted ablation of the growth hormone-releasing hormone gene: a new model of isolated growth hormone deficiency. **Endocrinology**, v.145, p.4134-4143, 2004.

ALCÂNTARA, M.R.S. et al. Thyroid Morphology and Function in Adults with Untreated Isolated Growth Hormone Deficiency. **J Clin Endocrinol Metab**, v.91, p.860-864, 2006

ALLAR, M.A.; WOOD, T.L. Expression of the Insulin-Like Growth Factor Binding Proteins during Postnatal Development of the Murine Mammary Gland. **Endocrinology**, v.145, p.2467-2477, 2004

ANDREASEN, T. et al. Growth hormone-releasing substances. In: RANKE, M. B.; CHRISTIANSEN, J. S. The complexity of Endocrine Systems. Interactions of Growth Hormone, Insulin-Like Growth Factor and Growth Hormone-Releasing Peptides. Mannheim, Germany. **J & J Verlag**, v. 1, p. 22, 1995.

ANGELIN, B.; RUDLING, M. Growth hormone and hepatic lipoprotein metabolism. **Curr Opin Lipidol.**, v.5, p.160-165, 1994.

ARGENTE, D.C. et al. Normative data insulin-like GROWTH FACTORS (IGFs), IGF-binding protein in healthy Spanish Pediatric population age and sex-related changes. **J. Clin. Endocrinol. Metabol.** v.77, p. 1522-1528, 1993.

ARON, D.C.; FINDLING, J.W.; TYREL, B. Hypothalamus and Pituitary. In: Basic and **Clinical Endocrinology**, ed. Lange medical books, v. 6, p.100-162, 2001.

ASA, S.L.; KELLY, M.A.; GRANDY, D.K. et al. Pituitary lactotroph adenomas develop after prolonged lactotroph hyperplasia in dopamine D2 receptor-deficient mice. **Endocrinology**, v. 140. P. 5348-5355, 1999.

BARBOSA, J.A. et al. Quality of life in congenital, untreated, lifetime isolated hormone deficiency. **Psychoneuroendocrinology**, v.34, p.894-900, 2009.

BARRETTO, E.S.A.B.; GILL, M.S.; FREITAS, M.E.S.; MAGALHÃES, M.M.G.; SOUZA, A.H.O.; GUIAR-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. **Blackwell science ltd**, v.;51(5), p.:559-564, 1999.

BARRETO-FILHO, J.A.S. et al. Familial Isolated Growth Hormone Deficiency is associated with increased systolic blood pressure, central obesity, and dyslipidemia. **J Clin Endocrinol Metab**, v.87, p.2018-23, 2002.

BARTKE, A. Pleiotropic effects of growth hormone signaling in aging Trends in **Endocrinology and Metabolism** November, v. 22, p. 437- 442, 2011.

BHASIN, S.; CUNNINGHAM, G.R.; HAYES, F.J.; MATSUMOTO A.M.; SNYDER P.J.; SWERDLOFF R.S.; MONTORI, V.M. Testosterone Therapy in Adult Men with Androgen Deficiency Syndromes: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. **J Clin Endocr Metab**, v. 95, p. 2536-2559, 2010.

BAUMANN, G.; MAHESHAURI, H. Severe growth hormone-releasing hormone receptor gene. **Acta Pediatric Suppl**, v.423, p.33-38, novembro 1997.

BLUM, W.F.; SHAVRIKOVA, E.P.; EDWARDS, D.J.; ROSILIO, M.; HARTMAN, M.L.; MARIN, F. et al. Decreased quality of life in adult patients with growth hormone deficiency compared with general populations using the new, validated, self-weighted questionnaire, questions on life satisfaction hipopituitarism module. **J Clin Endocrinol Metab**, v.88, p.4158-67, 2003.

BRANDEBOURG, T.D.; BOWN, J.L.; BEN-JONATHAN, N. Prolactin up regulates its receptors and inhibits lipolysis and leptin release in male rat adipose tissue. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* V.357(2), p.408–413, 2007

BRELJE, T.C.; STOUT, L.E.; BHAGROO, N.V.; SORENSON, R.L. Papéis distintos para prolactina e hormônio do crescimento na ativação do transdutor de sinal e ativador de transcrição em ilhotas pancreáticas de Langerhans. **Endocrinologia**, Setembro , v.145, p.4162-417, 2004.

CARROLL, P.V.; CHRIST E, R.; BENGTSSON, B.A. et al. Growth hormone deficiency in adulthood and the effects of growth hormone replacement: a review. **J Clin Endocrinol Metab**, v.83, p.382-395, 1998.

CLAYTON, P.E.; GILL, M.S. Normal Growth and its endocrinol control. In: BROOK, C.G.D.; HINDMARSH, P.C. (ed). **Clinical Pediatric Endocrinology**. 4. ed. Oxford Blackkkwell Science Ltda, p. 95-114, 2001.

CLEMMONS, D.R.; UNDERWOOD, L.E.; RIDGWAY, E.C.; KLIMAN, B.; VAN WYK, J.J. Hyperprolactinemia is associated with increased immunoreactive somatomedin C in hypopituitarism. **Journal of Clinical Endocrinology and Metab**, v. 52(4), p.731-735, 1981;

CONE, R.D.; LOW, M.J.; ELMQUIST, J.K. et al. Neuroendocrinology. In: Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, editors. **Williams Textbook of Endocrinology**. 10th Ed. Saunders Inc. p.81-176, 2003.

CUNEO, R.C.; SALOMON, F.; MACGAULEY, G.A.; SONKSEN, P.H. The growth hormone deficiency in adults. **J Clin Endocrinol Metab**, v.37, p.387-397, 1992.

de PAULA, F.J.A. 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. **J Clin Endocrinol Metab**, v.70, p.35-40, 2008.

DIEGUEZ, C.; CASANUEVA, F.F.. Influence of metabolic substrates and obesity on growth secretion. **Trends Endocrinol Metab**, v. 6, p. 55-59, 1995.

DELAFONTAINE, P.; SONG, Y.H.; LI, Y. Expression, regulation, and function of IGF-I, IGF-IR, and IGF-I binding proteins in blood vessels. **Arterioscler Thromb Vasc Biol**, v.24, p.435-4, 2004.

DUVNJAK, L.; DUVNJAK, M. The metabolic syndrome – an ongoing story. **J Physiol Pharmacol**, v. 60, p. 19-24, 2009.

FELDMAN M, RUAN WF, CUNNINGHAM BC, et al. Evidence that the growth hormone receptor mediates differentiation and development of the mammary gland. **Endocrinology**, 1993;133:1602-8.

FERRANNINI, E. et al. Insulin resistance , insulin response and obesity as indicators of metabolic risk. **J Clin Endocrinol Metab**, v.92, p.2885-92, 2007.

FLEENOR, D.; ODEN, J.; KELLY, P.A. et al. Roles of the Lactogens and Somatogens in Perinatal and Postnatal Metabolism and Growth: Studies of a Novel Mouse Model Combining Lactogen Resistance and Growth Hormone Deficiency. **Endocrinology**, January, v.146(1), p.103-111, 2005

- FLEENOR, D.E.; FREEMARK, M. Prolactin induction of insulin gene transcription: roles of glucose and signal transducer and activator of transcription. **Endocrinology**, v.142(7), p. 2805–2810, 2001.
- FLINT, D.J.; BINART, N.; KOPCHICK, J.; KELLY, P. Effects of growth hormone and prolactin on adipose tissue development and function. **Pituitary**, v.6(2), p.97–102, 2003.
- FOLLIN, C.; LINK, K.; WIEBE, T.; MOËLL C.; BJÖRK, J.; ERFURTH, E. M. Prolactin insufficiency but normal thyroid hormone levels after cranial radiotherapy in long-term survivors of childhood leukaemia. (2012) **Clin Endocrinol** (Oxf) doi: 10.1111/cen 12111. doi: 10.1111/cen 12111.
- FREEMAN, M. E.; KANYICKSKA, B. L.; LERANT, A.; NAGY, G. Prolactin: structure, function, and regulation of secretion. **Physiological Reviews**, v. 80, n. 4, p.1523-1631, 2000.
- FRIESEN, H.; HWANG, P.; GUYDA, H. A radioimmunoassay for human prolactin. *Proc Natl Acad Science USA* 1971; 68: 1902-6. GIBNEY, J. et al. The effects of 10 years of recombinant human growth hormone (GH) in adult-deficient patients. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 84, p. 2596, 1999.
- GILL, M.S. et al. Relationship between growth hormone GH status, serum leptin and body composition in health and GH deficient elderly subjects. **Clin Endocrinol**, v. 47, p. 161-167, 1997.
- GIUSTINA, A.; VELDHUIS, J.D. Pathophysiology of the Neuroregulation of Growth Hormone secretion in experimental animals and humans. **Endocrinol Rev**, v.19, n.6, p. 787-797, 1998.
- GEESON, H.K.; 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. **Clin Endocrinol** (Oxf), v.66, p.466-474, 2007.
- GLEESON, H.K.; SOUZA, A.H.O.; GILL, M.S.; WIERINGA, G.E.; BARRETTO, E.S.A.; BARRETTO-FILHO, J.A.S. et al. lipid profiles in untreated severe congenital isolated growth hormone deficiency through the lifespan. **clin endocrinol (oxf)**, v.57, p. 89-95, 2002 .
- GOH, H.H.; MCCARTHY, T.G.; DRAMUSIC, V.; Ratnam, S.S. Fonte: **Endocrinol Gynecol**; v.3 (2), p. :153-157, junho 1989, Artigo[MEDLINEPMID:2510462]Idioma:Inglês.
- GOLA, M.; BONADONN, A. S.; DOGA, M.; GUISTINA, A. Clinical review. Growth hormone and cardiovascular risk factor. **J Clin Endocrinol Metab**, v.90, p.1864-1870, 2005.
- GONDO, R.G. et al. Growth Hormone-Releasing Peptide-2 Stimulates GH Secretion in GH-Deficient Patients with Mutated GH-Releasing Hormone Receptor. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v.86, p.3279-3283, 2001.
- HEW, F.L.; KOSCHMANN, M.; CHRISTOPHER, M.; RANTZAU, C.; VAAG, A. WARD, G. et al. Insulin resistance in growth hormone-deficient adults: defects in glucose utilization and glycogen synthase activity. **J Clin Endocrinol Metab**, v.81, p. 555- 564, 1996.
- HOOGERBRUGGE, N.; JANSEN, H.; STAELS, B.; KLOET L.T.; BIRKENHAGER, J.C. Growth hormone normalizes low-density lipoprotein receptor gene expression in hypothyroid rats. **Metabolism**, v.45p. 680-685, 1996.
- JONES, J.I.; CLEMMONS, D.R. Insulin-like growth factors and their binding proteins biological actions. **End Rev**, v.16, p. 3-34, 1995.
- KATZNELSON, L.; RISKIND, P.N.; SAXE, V.C. et al. Prolactin pulsatile characteristics in postmenopausal women. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 83, p. 761- 764, 1998.

KLEINBERG, D.L.; RUAN, W.; CATANESE, V. et al. Non-lactogenic effects of growth hormone on growth and insulin-like growth factor-I messenger ribonucleic acid of rat mammary gland [published erratum appears in *Endocrinology* 1990; 127:1977]. **Endocrinology**, v.126, p.3274-3276, 1990.

KLEINBERG, D.L.; FELDMAN, M.; RUAN, W. IGF-I: An Essential Factor in Terminal End Bud Formation and Ductal Morphogenesis. **Journal of Mammary Gland Biology and Neoplasia**, v. 5, No. 1, 2000.

KOJIMA, Y.; KIMURA, F. Identification by the sequential cell immunoblot assay of a subpopulation of rat dopamine-unresponsive lactotrophs. **Clin Endocrinol**, v. 28, p.1887-1894, 1991.

KOPELMAN, P.G. Investigation of Obesity. **Clin Endocrinol** (Oxford), v.41, p.703-8, 1994.

LEITE, N.T.; SALVATORI, R.; ALCÂNTARA, M.R.; ALCÂNTARA, P.R.; OLIVEIRA, C.R.; OLIVEIRA, J.L.; ANJOS-ANDRADE, F.D.; FARIAS, M.I.; BRITTO, C.T.; NÓBREGA, L.M.; NASCIMENTO, A.C. JR.; ALVES, É.O.; PEREIRA, R.M.; CAMPOS, V.C.; MENEZES, M.; MARTINELLI, C.E. JR.; AGUIAR-OLIVEIRA, M.H. Effect of depot growth hormone replacement on thyroid function and volume in adults with congenital isolated growth hormone deficiency. **J Endocrinol Invest**. Mar;35(3):265-8, 2012.

LINDSAY, R.S. et al. Adiponectin and coronary heart disease: the Strong Heart Study. **Arterioscler Thromb Vasc Biol**, v.25, p.15-16, 2005.

LING, C.; HELLGREN, G.; GEBRE-MEDHIN, M. et al. Prolactin (PRL) receptor gene expression in mouse adipose tissue: increases during lactation and in PRL-transgenic mice. **Endocrinology**, v. 141(10), p. 3564-3572, 2000.

LIN, S-C.; LIN, C.R.; GUKOVSKI, I.; LUSIS, A.J.; SAWCHENKO, P.E.; ROSENFELD, M.G. Molecular basis of the little mouse phenotype and implications for cell type-specific growth. **Nature**, Jul 15, v.364, p.208-213, 1993.

LONGCOPE, C. Metabolism clearance and blood production rates of estrogen in postmenopausal women. **Am J Obstet Gynecol**, v. 111(6), p. 779-785, 1971.

MACIAS, H.; HINCK, L. Mammary gland development. **WIREs Dev Biol**, v.1, p.533-557, 2012.

MATTHEWS, D. et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta cell function from fasting plasma glucose and insulin concentration in man. **Diabetologia**, v. 28, p. 412-419, 1985.

MELMED, S. KLEINBERG, D. Anterior pituitary. In: Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, editors. **Williams Textbook of Endocrinology**. 10th Ed. Saunders Inc; 2003. p.177-279.

MENEZES, M. Climatério em Portadora de Deficiência Isolada do Hormônio de Crescimento Itabaianinha SE, **Dissertação de Mestrado** em Medicina e Saúde-Núcleo de Pós-graduação Medicina UFS, 2006.

MENEZES, M.; SALVATORI, R.; OLIVEIRA, C.R.; PEREIRA, R.M.; SOUZA, A.H.; NOBREGA, L.M.; CRUZ, E.A.; ALVES, E.O. AGUIAR-OLIVEIRA, M.H. Climateric in untreated isolated growth hormone deficiency. The **Jornal of the North American Menopause Society**, , Jul Áug, v. 15, No.4, p.743-747, 2008 .

MENEZES, M.; SALVATORI, R.; MELO, L. D.; ROCHA, I. E. S.; OLIVEIRA, C. R. P.; PEREIRA, R. M. C.; SOUZA A. H. O.; VALENÇA, E. H. O. ; MELO, E. V.; . CAMPOS, V. C.; COSTA, F. O.; AGUIAR-OLIVEIRA, M H. prolactin and sex steroids levels in congenital lifetime isolated GH

deficiency. **Endocrine International Journal of basic and Clinical Endocrinology**. January 2013. V 43, nº1. New York, USA.

METCALF, M.G.; DONALD, R.A.; LEVESEY, J.H. Pituitary-ovarian function normal women during the menopause transition. **Clin Endocrinol**, v. 14, p.245, 1981.

MIRKIN, S. Estrógenos, Serões e Testes. the Latin America Federation of Societies of Climacteric and Menopause (**FLASCYM**) Meeting. 18th October 2007, Quito, Ecuador.

NELSON, W.; MAGNANI, G.; SANNIS, A.; LAKATUA, D.; KANASAKI, T.; HALBERY, F. Rhythm-adjusted age effects in a concomitant study of twelve hormones in blood plasma of women. **J Gerontol**, v. 35, p. 512-519, 1980.

NETCHINE, I.; TALON, P.; DASTOT, F.; VITAUX, F.; GOOSENS, M.; AMSELEM, S. Extensive phenotypic analysis of a family with growth hormone (gH) deficiency caused by a mutation in the gH-releasing hormone receptor gene. **Journal of clinical endocrinology and Metabolism**, V.83, P.432-436, 1998.

NICOLL, C.S. Physiological actions of prolactin. En: E. SAWYER WH, editor. **Hand book of physiology**: American Physiology Society. WASHINGTON DC. 1974. p. 253-292

NICOLL, C. S.; BALDOCCHI, R. A.; TEIXEIRA, L. Processamento de rato prolactina por explantes de tecido de ratos e soro in vitro. **Endocrinology**, mar, v. 130 (3), p. 1653-1659, 1992.

NILSSON, L. et al. Prolactin and growth hormone regulate adiponectin secretion and receptor expression in adipose tissue. **Biochem Biophys Res Commun**, v.331, p.1120-1126, 2005.

OLIVEIRA, C.R.P. et al. Avaliação Ultrassonográfica Abdominal nos Indivíduos com DIGH por Mutação no Receptor do GHRH. In: CONGRESSO BRASILEIRO DE ATUALIZAÇÃO EM ENDOCROLOGIA E METABOLISMO, **Anais**, 2005. Aracaju-SE..

OLIVEIRA, C.R.P. 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, p.153-158, 2008.

OLIVEIRA, C.R.P.; SALVATORI, R.; MENEGUZ-MORENO, R.A.; AGUIAR-OLIVEIRA, M.H.; PEREIRA, R.M.C.; BARRETO-FILHO, J.A.S. et al. Adipokine Profile and Urinary Albumin Excretion in Isolated Growth Hormone Deficiency. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 95, P.693-698, 2010.

OLIVEIRA, C.R.P.; SALVATORY, R.; MENEZES, M. et al. A sensibilidade à insulina e função das células β em adultos com deficiência isolada de hormônio de crescimento sem tratamento. **Clin Endocrinol Metab**, Mar, v. 97 (3), p. 1013-1019, 2012.

OLIVEIRA, H. A.; Salvatori, R. et al. Magnetic resonance imaging study of pituitary morphology in subjects homozygous and heterozygous for a null mutation of the GHRH receptor gene. **Eur J Endocrinol**, v. 148, p. 427-432, 2003.

OLIVEIRA, J.L.M. et al. Lack of Evidence of Premature Atherosclerosis in Untreated Severe Isolated Growth Hormone Deficiency Due to a GHRH Receptor Mutation. **J Clin Endocrin Metab**, v.91, p.2093-2099, 2006.

OSTROM, K.M.A. Review of the hormone prolactin during lactation. **Prog Food Nutr Sci**, v. 14(1), p.1-43, 1990.

PARINI, P.; ANGELIN, B.; RUDLING, M. Cholesterol and lipoprotein metabolism in aging: reversal of hypercholesterolemia by **Arq Bras Endocrinol Metab**, v.52(5), p. 749, 2008

PEREIRA, R.M.C et al. Heterozygosity for a mutation in the growth hormone-releasing hormone receptor gene does not influence adult stature, but affects body composition. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 92, p. 2353-2357, 2007.

PUGEAT M, NADER N, HOGVEEN K. et al. 2010, Sex hormone-binding globulin gene expression in the liver: drugs and the metabolic syndrome. **Mol Cell Endocrinol**, Mar 5,v. 316(1), p.53-59, 2010.

RASHID, M.N. et al. Wehner OS. Obesity and the risk for cardiovascular disease. **Prev Cardiol**, v.6, p.42-47, 2003.

ROBYN, C. et al, In Prolactina Humana, ed Pasteels JL e Robyn C, p 167. Amsterdam, **Excerpta Medica**, 1973.

ROLANDI, E.; BINGHAM, C.; HAUS, E.; MAGNANI, S.; SANNIA, A.; BARRECA, T. Evaluation of PRL secretion in elderly subjects. **Acta Endocrinol**, v. 100, p.351-355, 1982.

ROSENFELD, R.G.; COHEN, P. Disorders growth hormone/insulin-growth factor secretion and action, In: SPERLIN, M.A. (ed). **Pediatric Endocrinology**. 2. ed. Philadelphia Saunders,. p. 211-288, 2002.

ROELFSEMA, F.; PIJL, H.; KEENAN, D.M.; VELDHUIS, J.D. Prolactin Secretion in Healthy Adults Is Determined by Gender, Age and Body Mass Index. (2012) **PLoS One**. **7**, e31305 doi:10.1371/journal.pone.0031305

ROSICKA, M. et al. Ghrelin – a new endogenous growth hormone secretagogue. **Physiol Rev**, v.51, p.435-441, 2002.

RUAN, W.; CATANESE, V.; WIECZOREK, R. et al. Estradiol enhances the stimulatory effect of insulin-like growth factor-I (IGF-I) on mammary development and growth hormone-induced IGF-I messenger ribonucleic acid. **Endocrinology**, v. 136, p.1296-302, 1995.

SALVATORI, R. et al. Familial dwarfism due to a novel mutation in the growth hormone -releasing hormone receptor gene. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 84, p. 917-923, 1999.

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. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 86, p. 273-279, 2001.

SALVATORI, R. et al. Detection of recurring mutation in the human growth hormone-releasing hormone receptor gene. **Clin Endocrinol**, v. 57, p. 77-80, 2002.

SONNTAG, W.E.; LINCH, C.D.; CEFALU, W.T.; INGRAM, R.L.; BENNETT, S.A.; THORNTON, P.L.; KHAN, A.S. Pleiotropic effects of growth hormone and insulin-like growth factor (IGF)-1 on biological aging: inferences from moderate caloric-restricted animals. **J Gerontol A Biol Sci Med Sci**, v. 54(12), p. B521-538, 1999.

SCHUSSLER, P. et al. Nocturnal ghrelin, ACTH, GH and cortisol secretion after sleep deprivation in humans. **Rev Psychoneuroendocrino**, v. **31**, p.915-923, 2006.

SNEPPEN, S.P.; HOECK, H.C.; KOLLERUP, G.; SORENSEN, O.H.; LAURBERG, P. RASMUSSEN, U.F. Bone mineral content and bone metabolism during physiological GH treatment in GH-deficient adults – an 18-month randomised, placebo-controlled, double blinded trial. **Eur J Endocrinol**, v.146, p.187-195, , 2007.

SNYDER, P.J.; BILLER, B.M.; ZAGAR, A.; JACKSON, I.; ARAH, B.M.; NIPPOLDT, T.B. et al. Effect of growth hormone replacement on BMD in adult-onset growth hormone deficiency. **J Bone Miner Res**, v.22, p.762-770, 2007.

SOUZA, A.H.O.. Estudo das crianças de Carretéis – deficiência familiar isolada do hormônio de crescimento. 1997. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) – Núcleo de Pós-graduação em Medicina, Universidade Federal de Sergipe, Aracaju.

STEGER, R.W.; CHANDRASHEKAR, V. ZHAO. et al. Neuroendocrine and reproductive functions in male mice with target disruption of the prolactin gene. **Endocrinology** 1998; 139: 3691-5. 7.

TANNER J.M. normal growth and techniques of growth assessment. clinics in **endocrinology and Metabolism**, v.15, p.411-451, 1986.

TEIXEIRA, R.J.; DIMETZ, T.; BORDALLO, M.A.; GUIMARÃES, M.M. Papel dos androgênios adrenais e periféricos na modulação dos níveis da globulina ligadora dos hormônios sexuais na pubarca precoce. **Arq Bras Endocrinol Metab**, v.5, p. 46, 2002.

THRAILKILL, K.M.; CLEOMMONS, D.R.; BUSBY, W.H. et al. Differential regulation of insulin-like growth factor binding protein secretion from human decidual cells by IGF-1, insulin, and relaxin. **J Clin Invest**, v. 86, p.878-883, 1990.

TUZCU, A.; BAHCECI, M.; DURSUN, M.; TURGUT, C.; BAHCECI, S. Insulin sensitivity and hyperprolactinemia. **J Endocrinol Invest**, v. 26(4), p.341-346, 2003.

VAN COEVORDEN, A.; MÖCKEL, J.; LAURENT, E.M.; KERKHO, F.S.; L'HERMITE-VELDMAN, R.G.; FROLICH, M.; PINCUS, S.M. et al. Basal, pulsatile, entropic, and Ostrom KM. A review of the hormone prolactin during lactation **Prog Food Nutr Sci**, v. 14, p.1-43, 1990

VELDMAN, R.G.; FROLICH, M.; PINCUS, S.M. et al. Basal, pulsatile, entropic, and Ostrom KM. A review of the hormone prolactin during lactation **Prog Food Nutr Sci**, v. 14, p.1-43, 1990

VEKEMANS, M.E.; ROBYN, C.J.. The influence of exogenous estrogen on the circadian periodicity of circulating prolactin in women. **J Clin Endocrinol Metabol**, v.40, p.886-889, 1975.

WU, W.X.; BROOKS, J.; GLASIER, A.F.; MCNEILLY, A.S. The relationship between decidualization and prolactin mRNA and production at different stages of human pregnancy. **J Mol Endocrinol**, v. 14, p. 255-261, 1995.

YAVUZ, D.; DEYNELI, O.; AKPINAR, I. et al. Endothelial function, insulin sensitivity and inflammatory markers in hyperprolactinemic pre-menopausal women. **Eur. J. Endocrinol**, v. 149(3), p. 187-193, 2003.

ZAFFARI, D.; PFAFFENZELLER, A. Assistência nutricional no climatério. In: Almeida ABR, editor. Reavaliando o climatério: enfoque atual e multidisciplinar. São Paulo: **Atheneu**, p. 367-81, 2003.

ZENGER, F. et al. Small as fetus and short as child: from endogenous to exogenous growth hormone. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 82, n.7, p. 2021-2026, 1997

12.1 ANEXO I

Grupo MUT/MUT

Características descritivas de 24 indivíduos homozigoto afetado (MUT/MUT) com faixa etária de 25 a 62 anos

Nº	grupo	sexo	idade	peso	altura	IMC	Estradiol	Prolactina	testototal	Testolivre	SHBG
1	1	2	32	31,2	119,5	22	126,00	5,38	,21	,14	58,80
4	1	2	29	39,1	126,0	25	176,00	5,52	,41	,35	97,40
5	1	2	25	39,0	140,0	20	54,90	12,20	,29	,29	79,50
6	1	1	60	38,2	124,0	25	14,60	4,49	5,92	9,38	53,10
7	1	1	37	35,7	135,0	20	27,20	23,70	11,10	19,40	56,60
8	1	1	34	40,9	129,0	25	35,30	18,10	8,13	18,80	33,20
9	1	2	54	40,0	126,0	25	11,70	4,59	,10	,19	31,10
10	1	2	45	37,5	126,0	24	223,00	13,30	,76	,89	64,20
11	1	2	42	36,9	125,0	24	22,70	10,90	,20	,19	85,20
12	1	1	29	35,8	136,0	19	42,20	7,16	9,55	17,90	48,60
13	1	1	27	27,8	129,0	17	36,20	6,39	11,60	16,20	76,00
14	1	2	42	44,2	122,0	30	25,70	5,58	,44	,69	42,40
15	1	2	32	31,9	122,0	21	223,00	23,40	,25	,19	115,00
16	1	1	25	27,7	136,0	15	19,80	2,91	9,05	15,10	55,70
18	1	2	30	27,4	119,0	19	45,30	23,30	,41	,36	91,90
19	1	1	45	33,0	130,0	20	54,20	16,20	10,10	17,00	58,40
20	1	1	52	32,0	118,5	23	35,80	3,92	9,07	11,77	76,60
21	1	1	50	42,7	137,0	23	24,70	2,07	4,60	10,10	29,60
22	1	1	50	47,8	127,5	29	27,60	3,96	5,00	11,60	27,60
23	1	2	25	51,1	143,5	25	127,00	33,90	,83	,97	62,10
24	1	2	60	39,9	120,5	28	21,30	2,91	,11	,14	58,80
26	1	1	27	38,5	143,5	19	60,60	20,30	12,60	23,30	56,50
27	1	1	35	35,9	139,0	19	15,60	5,57	8,89	17,90	43,50
61	1	2	55	38,5	103,0	36	8,69	3,75	,29	,54	30,90

12.2 ANEXO II

Grupo N/N

Características descritivas de 25 indivíduos homozigoto normal (N/N) com faixa etária 25 a 62 anos

Nº	grupo	sexo	idade	peso	altura	IMC	Estradiol	Prolactina	testototal	Testolivre	SHBG
2	2	2	26	70,6	158,0	28	27,60	8,99	,15	,90	147,00
3	2	2	52	58,2	148,3	27	24,20	4,79	,19	,34	33,00
17	2	1	48	69,9	174,0	23	31,90	9,05	4,87	8,65	43,50
29	2	1	62	69,9	170,5	24	36,70	1,97	4,01	73,26	40,00
30	2	2	39	51,6	155,0	22	60,90	6,08	,39	,51	53,70
33	2	2	25	55,4	168,0	20	102,00	10,20	,57	,86	44,50
41	2	2	37	51,1	153,5	22	145,00	6,05	,60	,85	48,10
43	2	1	36	70,2	169,0	25	32,60	4,10	4,54	12,10	20,00
46	2	2	57	64,0	150,0	28	36,30	3,42	,20	20,00	74,90
49	2	2	60	55,6	160,0	22	24,30	5,07	,06	,06	73,40
52	2	2	43	90,7	158,0	36	84,20	5,82	,33	,59	34,30
54	2	1	30	89,0	178,5	28	38,80	7,77	7,04	17,30	27,70
56	2	1	46	75,9	179,5	24	20,50	5,50	6,13	11,00	45,50
57	2	1	26	74,7	169,5	26	40,40	33,90	5,99	17,30	18,10
58	2	1	26	49,1	154,0	21	28,70	8,47	5,70	18,60	12,10
59	2	2	45	69,7	168,5	25	177,00	6,96	,37	,50	52,00
60	2	1	33	75,1	173,5	25	25,10	3,81	4,54	10,50	27,00
66	2	2	30	77,0	161,5	30	62,00	6,79	,19	,26	50,00
67	2	1	44	61,1	171,0	21	24,10	3,72	8,35	14,30	52,90
69	2	1	40	72,3	175,0	24	34,60	7,53	7,08	18,70	23,60
70	2	1	55	86,0	175,0	28	22,40	4,72	4,96	9,43	38,80
71	2	1	25	83,4	173,5	28	16,00	5,86	5,12	17,70	8,63
72	2	1	26	97,9	176,0	32	32,00	9,40	4,10	11,80	16,20
83	2	2	60	63,0	155,0	26	6,87	5,66	,39	,56	46,80
89	2	1	28	60,0	164,5	22	56,20	4,22	7,83	19,60	28,00

12.3 ANEXO III

Grupo MUT/N

Características descritivas de 25 indivíduos heterozigoto (MUT/N) com faixa etária 25 a 62 anos

Nº	Grupo	sexo	idade	peso	altura	IMC	Estradiol	Prolactina	testostotal	Testolivre	SHBG
35	3	1	28	53,3	171,5	18	45,00	3,29	9,17	26,80	21,50
37	3	2	43	65,2	164,0	24	27,00	17,40	,34	,50	45,10
38	3	2	27	52,9	152,0	23	223,00	10,50	,47	,52	67,10
42	3	1	39	72,2	177,0	23	46,90	9,43	8,03	25,20	16,00
45	3	1	52	74,5	163,0	28	43,60	3,42	4,61	11,40	24,30
47	3	1	25	64,4	174,5	21	34,20	7,03	8,16	14,70	48,90
50	3	2	25	46,0	160,3	18	75,00	11,20	,34	,17	192,00
51	3	2	32	47,9	157,5	19	23,00	10,30	,12	,10	97,80
53	3	2	25	70,0	165,5	26	181,00	7,39	,80	1,20	46,30
62	3	1	57	57,9	160,0	23	24,60	12,00	6,01	12,54	36,20
64	3	1	48	50,6	159,0	20	67,30	7,64	9,05	13,30	65,70
65	3	1	33	58,3	167,0	21	26,30	13,80	6,22	14,90	28,00
68	3	1	47	54,0	156,0	22	21,90	6,11	6,70	14,90	33,40
74	3	1	30	79,2	180,2	24	31,70	4,81	6,33	17,70	20,30
75	3	1	49	71,4	165,0	26	32,30	4,37	3,72	10,40	17,50
76	3	2	51	64,4	160,7	25	20,90	2,11	,10	,19	29,90
77	3	2	50	56,4	152,7	24	25,30	2,65	,36	,69	30,30
78	3	2	30	74,0	164,0	28	33,90	7,83	,23	,63	13,20
79	3	2	48	50,0	143,5	24	23,80	4,88	,22	,35	40,10
80	3	1	54	49,1	153,5	21	36,60	3,92	6,02	9,70	51,80
85	3	2	50	38,4	144,0	19	26,10	4,02	,60	,56	84,90
86	3	2	49	59,1	157,7	24	61,00	4,82	,29	,41	47,20
87	3	2	43	53,1	150,0	24	72,30	5,34	,26	,45	34,20
88	3	2	42	60,4	153,0	26	123,00	13,30	,95	2,17	21,80
90	3	2	25	61,0	165,0	22	30,80	7,69	,46	45,00	79,50

12.4 ANEXO IV

Termo de consentimento

Venho solicitar a senhora participação no projeto de pesquisa, cuja finalidade é verificar se o nível sérico dos hormônios (prolactina e estradiol e testosterona) em anões, realizados em diferentes pessoas do município de Itabaianinha-SE, se são normais com relação a essa comunidade. O projeto envolve coleta de sangue (1 seringa de 20 ml) que causa pequena dor local e de caráter suportável.

Todos os exames serão realizados pelo mesmo pesquisador ginecologista. Não haverá custos para as senhoras quando da realização dos exames. Exame alterado será comunicado e orientado o tratamento.

Sua participação é voluntária, podendo a qualquer momento se retirar do projeto, sem prejuízo do atendimento médico-hospitalar

Todos os dados ficaram sob a responsabilidade do pesquisador, em segredo médico, devendo ser publicado sem a identificação no final do trabalho

Aracaju, de de 2012

Assinatura do participante: -----

Assinatura do pesquisador:-----

Trabalhos relacionados a Tese com a participação do autor.

O primeiro trabalho, “ **Climacteric in untreated isolated growth hormone deficiency**”, descreve a puberdade atrasada, o climatério normal, porém antecipado, com níveis baixos de prolactina nas mulheres climatéricas com deficiência isolada do hormônio de crescimento (DIGH) em Itabaianinha-SE (MENEZES M, 2008). Curiosamente estas mulheres com DIGH amamentam normalmente

O segundo trabalho, “ **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**”, descreve a redução do volume uterino em portadora de DIGH (OLIVEIRA CR, 2008), o que poderia provocar a redução da prolactina, haja vista que o útero constitui a principal fonte de produção de prolactina extra hipofisária.

O terceiro trabalho “ **Effects of depot growth hormone replacement on thyroid function and volume in adults with congenital isoated growth hormone deficiency**” avalia o efeito do tratamento do hormônio de crescimento na função e volume da tireoide em adultos incluindo a medida da (SHBG) ”globulina carreadora de esteroides sexuais” (LEITE N, 2010), como índice de função tireiodeana. Neste trabalho ficamos com a impressão de que os níveis da SHBG poderiam ser mais altos nos homens com DIGH, mas este trabalho com 10 homens e 10 mulheres com DIGH não incluiu grupo controle.

Portanto esta impressão suscitou interesse de comparar os valores da SHBG em indivíduos com DIGH e controles normais e eventual correlação com a prolactinemia).

O quarto trabalho, “ **Insulin Sensitivity and Beta Cell Function in Adults with Lifetime, Untreated Isolated Growth Hormone Deficiency**” mostra sensibilidade insulínica aumentada em indivíduos com DIGH (OLIVEIRA CR, 2012), e sugere analisar se a prolactina pode participar do aumento da sensibilidade insulínica nos indivíduos com DIGH.

O quinto trabalho “**Prolactin and sex steroids levels in congenital lifetime isolated GH deficiency**” estuda os níveis de prolactina e sua correlação com esteróides sexuais na deficiência isolada e congênita do hormônio de crescimento sendo recentemente publicado (MENEZES M , 2013). Este trabalho corresponde o núcleo fundamental da presente tese. A tese apresenta ainda uma revisão da literatura, disposta em módulos independentes, de sorte que o leitor a explore segundo sua curiosidade.