



AÇÃO DO HORMÔNIO DO CRESCIMENTO NO PROCESSO DE RESISTÊNCIA INSULÍNICA

Klara Kamile Barros Rodrigues^{1*}, Danilo Lustrino Borges².

¹Discente no Curso de Medicina Veterinária – Universidade Federal de Sergipe – UFS – Aracaju/SE – Brasil – *Contato: klarakamile@gmail.com

²Docente do Departamento de Fisiologia – Universidade Federal de Sergipe – UFS – Aracaju/SE – Brasil

INTRODUÇÃO

O hormônio do crescimento (GH), também chamado de somatotropina, é um polipeptídeo liberado pela adeno-hipófise cuja secreção é regulada por dois hormônios: o hormônio liberador do hormônio do crescimento (GHRH), que estimula a secreção de GH, e a somatostatina, que inibe sua secreção^{8,9}. A insulina, por sua vez, é um hormônio liberado pelas células beta-pancreáticas nas ilhotas de Langerhans, cuja ação metabólica promove o anabolismo⁷. A secreção exacerbada de GH, denominada hipersomatotropismo, traz consigo diversas consequências, e dentre elas, a diabetes mellitus³. Sendo um dos problemas endócrinos mais comuns, o crescente número de casos de diabetes associada ao hipersomatotropismo, principalmente em felinos domésticos³, evidenciam a relevância clínica e científica do tema. Todavia, os mecanismos pelos quais o GH interfere na resistência insulínica ainda não estão totalmente elucidados, principalmente em questão à interação entre suas vias de sinalização e influência do tempo de exposição ao hormônio. Diante disso, o presente estudo tem como objetivo compreender a interrelação desses hormônios e por quais mecanismos o GH leva a um quadro de resistência insulínica, além de investigar se a relação entre ambas é intensificada por demais variáveis, como a presença de comorbidades.

METODOLOGIA

Para a elaboração deste trabalho, foram analisados textos científicos obtidos das plataformas SciELO, Pubmed e *National Institutes of Health* (NIH) nos últimos dezesseis anos. Os estudos foram realizados com base nas seguintes palavras-chaves: hipersomatotropismo, diabetes mellitus, regulação do metabolismo, IGF-1, hiperinsulinemia e suas correspondentes em inglês. Para a escolha dos artigos, foram considerados a data de publicação original, relevância dos estudos em relação ao tema proposto e clareza metodológica, dando preferência a fontes mais recentes em periódicos indexados.

RESUMO DE TEMA

A secreção do GH é mediada pelo eixo hipotalâmico-hipofisário sendo passível de regulação pelo ritmo circadiano, pelas concentrações plasmáticas de cortisol e pelo jejum alimentar. O GHRH liberado pelo hipotálamo estimula a hipófise a liberar GH. O GH, por sua vez, age diretamente no organismo ao promover o crescimento ósseo e lipólise, e age no fígado, estimulando a síntese e liberação de IGF-1. Dessa maneira, o GH exerce seus efeitos de maneira direta e indireta.^{1,6} O IGF-1 é produzido por uma ação em conjunto do GH com a insulina, em uma fase intermediária ao pós-prandial imediato e uma fase de jejum. Na fase pós-prandial imediata, a insulina tem sua ação predominante, promovendo a captação de glicose pela musculatura esquelética e tecido adiposo. Em contrapartida, na fase de jejum o nível de insulina decai, e a ação do GH é mais evidente, promovendo lipólise.⁵

O IGF-1 age em seu receptor (IGF-1R) na membrana celular, ativando uma via de sinalização mediada pela tirosina-quinase, a qual fosforila proteínas intracelulares promovendo, entre outros fatores, reações predominantes anabólicas.⁸ Tal aumento traz consigo maior necessidade energética, o que faz com que o organismo mobilize glicose causando um ambiente hiperglicêmico. Além disso, o IGF-1, ao ser secretado pelo fígado, realiza retroalimentação negativa no eixo hipotálamo-hipófise, sinalizando para que o GH deixe de ser secretado.² Entretanto, essa dinâmica é alterada em algumas patologias, como no caso da obesidade. O processo inflamatório crônico de baixo grau diminui a secreção de GH e, no fígado, induz resistência por diminuir a expressão de receptores para GH (GHR), prejudicando a transdução do sinal e, conseqüentemente, a produção de IGF-1. Dessa maneira, mesmo que ainda haja GH circulante, a resposta hepática está enfraquecida devido a baixa expressão de GHR, o que também diminui os níveis séricos de IGF-1.¹⁰

Ademais, o GH promove lipólise ao interagir com seu receptor (GHR) nos adipócitos, ativando a via de sinalização JAK-STAT. O GHR ativa Jak2, as quais recrutam membros da família STAT, que se translocam ao núcleo e regulam a transcrição gênica. Entretanto, a exposição crônica ao GH, como em casos de hipersomatotropismo, ativa uma outra via de sinalização: a Ras-Raf-MEK-ERK. O ERK, quando fosforilado, transloca-se ao núcleo e fosforila PPAR γ , que por sua vez é degradado, acarretando na supressão da expressão de alguns genes anti-lipolíticos. O predomínio dessa via de sinalização sobre as demais desregula a lipólise, uma vez que os genes anti-lipolíticos estão suprimidos, e, portanto, os níveis de ácido graxo aumentam.¹ (Fig 1)

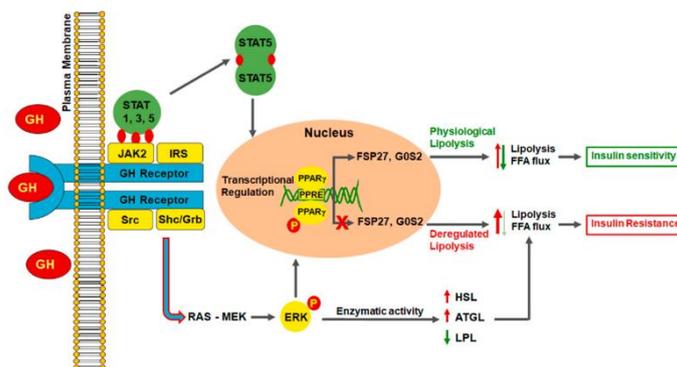
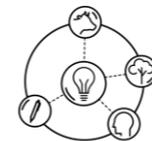


Figura 1: Esquema da sinalização do GH em condições fisiológicas e patológicas. (Fonte: SHERMA., et al. Effect of Growth Hormone on Insulin Signaling, 2020).

Dessa forma, os altos níveis de ácido graxo, oriundos da intensificação da lipólise, reduzem a capacidade da insulina de promover a captação de glicose pelas células. Os ácidos graxos passam por um processo de beta-oxidação, resultando em níveis elevados de acetil-CoA e NADH. Por retroalimentação negativa, o acúmulo intracelular de NADH e acetil-CoA inibe a atividade da piruvato desidrogenase (PDH). Assim, a inibição da PDH prejudica a conversão de piruvato em acetil-CoA, o que gera um acúmulo de glicose-6-fosfato (GSP). Em virtude disso, a hexoquinase é inibida, impedindo a fosforilação da glicose que entra na célula, impossibilitando sua retenção e alterando o gradiente necessário para a captação de glicose.^{3,4} Além disso, a exposição crônica ao GH prejudica a ativação da sinalização de insulina na musculatura esquelética ao reduzir a atividade da PI3K. Na via de sinalização de insulina, a PI3K é responsável pela fosforilação de fosfatidil inositol bifosfato (PIP2) em fosfatidil inositol trifosfato (PIP3), que eventualmente culmina na ativação da AKT. Deste modo, a atividade reduzida da PI3K acarreta na falha da ativação da AKT, e conseqüentemente em uma falha na fosforilação da glicogênio-sintase quinase 3 (GSK3), reduzindo a deposição de glicogênio na célula¹. Deste modo, com reduzida captação de glicose, a secreção de insulina é aumentada de maneira compensatória a ação crônica do GH, mas não exerce seu efeito ideal, uma vez que sua sinalização está restrita pela diminuição da atividade da PI3K e pelo acúmulo de glicose-6-fosfato. Outrossim, o estresse oxidativo por aumento da produção de espécies reativas de oxigênio (ROS) sobrecarrega o sistema de defesa antioxidante, contribuindo com um quadro de síndrome metabólica, intensificando o quadro de resistência insulínica. Os adipócitos, quando diante de estresse oxidativo, expressam marcadores de estresse reconhecidos por células Natural Killers (NK) e linfócitos TCD8. Essas células passam a produzir IFN- γ , que culmina na troca de macrófagos do tipo M1 para M2, iniciando um processo inflamatório. Tal quadro evolui para um vicioso ciclo de apoptose dos adipócitos e liberação de mediadores inflamatórios,



XV Colóquio Técnico Científico de Saúde Única, Ciências Agrárias e Meio Ambiente

exacerbando o quadro inflamatório e intensificando o processo de resistência insulínica.¹¹

Dessa forma, estabelece-se um ambiente de hiperinsulinemia, intensificando a resistência periférica e hepática a partir da menor expressão de receptores para insulina, alterações no domínio tirosina-quinase de seu receptor ou em proteínas que interagem com esse domínio. Apesar disso, a hiperinsulinemia compensatória não afeta a afinidade da insulina com seu receptor¹. A diabetes mellitus insulina-resistente, comumente chamada de diabetes tipo 2, é uma patologia na qual o organismo produz insulina, entretanto encontra impasse ao agir no corpo, seja por uma hiposecreção, baixa responsividade das células alvo ou por uma resistência global à ação do hormônio.⁷ Portanto, ao ser exposto cronicamente a altos níveis de GH por um longo período de tempo, como ocorre em indivíduos com hipersomatotropismo, a secreção exacerbada de insulina ocorre em resposta, culminando no desenvolvimento de diabetes mellitus tipo 2. O desenvolvimento de diabetes insulina-resistente por exposição crônica ao GH é predominante em indivíduos mais velhos, com maiores índices de massa corporal, maior pressão arterial e maior concentração de triglicérides. Isso demonstra que pacientes com comorbidades, independentemente do sexo, são mais susceptíveis ao desenvolvimento da doença.¹³

Apesar disso, há evidências de que a resistência insulínica induzida por GH tem caráter agudo e transitório, demonstrando que a intolerância à glicose é prevalente em pacientes os quais começaram a ter maior exposição ao GH durante a vida adulta, seja por hipersomatotropismo ou terapia de suplementação hormonal em casos de deficiência de GH. Dessa maneira, a exposição prolongada ao hormônio reverte o quadro de resistência gerado no início, e, em alguns casos, pode aumentar a sensibilidade à insulina.¹² Especula-se que os efeitos negativos são contrabalanceados pelos efeitos positivos induzidos pelo GH, como aumento da massa muscular e diminuição de tecido adiposo. Embora seja reconhecido o efeito bifásico na exposição crônica ao GH, o mecanismo pelo qual isso ocorre ainda não está evidenciado com clareza na literatura.¹³

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O conceito de que o hipersomatotropismo não tratado leva a um quadro de diabetes mellitus insulina-resistente é bem estabelecido na comunidade científica e na rotina clínica. Entretanto, o mecanismo de interação entre a exposição crônica ao GH e a secreção compensatória de insulina é pouco explorado a níveis moleculares mais complexos, especialmente no que se refere à reversibilidade da intolerância à glicose em exposições prolongadas. Diante disso, é evidente a necessidade de estudos que investiguem mais detalhadamente a interação entre as vias da insulina e do GH, assim como fatores os quais possam predispor certos indivíduos a desenvolver resistência insulínica diante da exposição crônica ao GH, como eventuais variações ou mutações genéticas as quais alterem a expressão e/ou funcionalidade dos receptores de GH.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. SHARMA, R. et al. **Effect of growth hormone on insulin signaling.** Elsevier, 2020.
2. SÖRKINA, E. et al. **The Role of Glucose and Insulin in the Metabolic Regulation of Growth Hormone Secretion.** Problems of Endocrinology 67(1):52-50, 2021.
3. SCUDDER, C.; CHURCH, D. **Hypersomatotropism-induced diabetes in cats.** Journal of Feline Medicine and Surgery. 26 1-10, 2024.
4. HJELHOT, A. et al. **Insulin resistance induced by growth hormone is linked to lipolysis and associated with suppressed pyruvate dehydrogenase activity in skeletal muscle: a 2x2 factorial, randomised, crossover study in human individuals.** Springer-Verlag, 2020.
5. MOLLER, N.; JØRGENSEN, J. **Effects of Growth Hormone on Glucose, Lipid and Protein Metabolism in Human Subjects.** Endocrine Reviews, 30(2):152-177. April 2009.
6. VÁZQUEZ-BORREGO, M. et al. **Direct and systematic actions of growth hormone receptor (GHR)-signaling on hepatic glycolysis, de novo lipogenesis and insulin sensitivity, associated with steatosis.** Metabolism 144 155589, 2023.
7. VARGAS, E. et al. **Biochemistry, Insulin Metabolic Effects.** StatPearls Publishing. September 26, 2022
8. BRINKMAN, J. et al. **Physiology, Growth Hormone.** StatPearls Publishing. May 1, 2023.
9. SILVERTHORN, D. **Fisiologia Humana: Uma Abordagem Integrada.** 7. ed. Pg. 741-743. Artmed, 2017
10. VALINÁ-JUIZ, P. et al. **Altered GH-IGF-1 Axis in Severe Obese Subjects is Reversed after Bariatric Surgery-induced Weight Loss and Related with Low-Grade Chronic Inflammation.** Journal of Clinical Medicine. July 3, 2020.
11. PRASUN, P. **Mitochondrial Dysfunction in Metabolic Syndrome.** Elsevier. October 1, 2020.
12. HAFSTROM-KRUSENSTJERNA, T. et al. **Growth Hormone (GH)-Induced Insulin Resistance Is Rapidly Reversible: An Experimental Study in GH-Deficient Adults.** The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. August, 2011.
13. LUGER, A. et al. **Incidence of Diabetes Mellitus and Evolution of Glucose Parameters in Growth Hormone-Deficient Subjects During Growth Hormone Replacement Therapy.** National Library of Medicine. November, 2011.