

A IMPORTÂNCIA PROTEICA NA MANUTENÇÃO DO EIXO GH/IGF-1 NO ENVELHECIMENTO HUMANO: UMA REVISÃO DA LITERATURA

The importance protein in shaft maintenance GH/IGF-1 in human aging: a literature review

Bárbara De Carli SILVEIRA¹
Fernanda Pontin de Mattos GUIMARÃES²

RESUMO

O envelhecimento populacional aumenta de forma crescente e contínua no Brasil. Associado ao envelhecimento há uma redução na produção de diversos hormônios intrínsecos, dentre eles o Hormônio do Crescimento (GH) e o fator de crescimento similar à insulina tipo I (IGF-1). Uma dieta rica em proteínas parece estar associada ao aumento destes hormônios, por isso é essencial a realização de estudos que comprovem tal evidência. **Objetivo-** Avaliar a importância da ingestão proteica proveniente da dieta e/ou suplementação para a manutenção do GH/IGF-1 no envelhecimento humano ativo. **Materiais e métodos-** Estudo realizado por meio de uma revisão da literatura nas bases de dados Medical Literature Analysis and Retrieval System Online com as seguintes palavras chaves: Envelhecimento Humano, Hormônio de Crescimento e IGF-1. Foram inclusos no estudo revisões completas sendo na modalidade de artigos em Português e Inglês. **Resultado e Discussão-** Dos oito artigos encontrados, os mais relevantes puderam concluir que uma dieta proteica parece ser importante na manutenção do IGF-1 e no Hormônio do Crescimento, no que concerne em benefícios ao causar hipertrofia muscular nos idosos ativos, evitando assim a sarcopenia. No entanto, devem-se levar em consideração outros estudos que mencionam que o uso abusivo do hormônio GH parece estar associado ao desenvolvimento de câncer de cólon metastático agressivo, não sendo às vezes uma boa opção de escolha. **Conclusão-** Sugere-se que se façam mais investigações acerca das alterações do eixo GH/IGF-1 com o envelhecimento no Brasil, a fim de confirmar os benefícios e limitações da terapia de IGF-1 em idosos.

Palavras- chave: Envelhecimento Humano. Hormônio do Crescimento. IGF-1.

ABSTRACT

The aging population increases and growing continuously in Brazil. Associated with aging there is a reduction in the production of various intrinsic hormones, including the Growth Hormone and growth factor similar to insulin type I. A high protein diet appears to be associated with the increase of these hormones, so it is essential to the realization of studies proving such evidence. **Objective-** Evaluate the importance of protein intake from diet and / or supplementation to maintain the GH / IGF-1 in the active human aging. **Materials and methods-** Study conducted by a review of the literature in databases Medical Literature Analysis and Retrieval System Online with the following keywords: Human Aging, Growth Hormone and IGF-1. They were included in the study and complete overhauls in the form of articles in Portuguese and English. **Results and Discussion-** Found the eight articles, the most relevant one could conclude that dietary protein seems to be important in the maintenance of IGF-1 and growth hormone, concerning benefits to cause muscle hypertrophy in active elderly, thus avoiding sarcopenia. However, one has to take into consideration the other finding of the currency noted that the abuse of GH hormone seems to be associated with

the development of aggressive metastatic colon cancer, there is sometimes a good option to choose. **Conclusion-** It is suggested that to do further investigation on changes axis GH / IGF-1 with aging in Brazil, to confirm the benefits and limitations of IGF-1 therapy in elderly.

Keywords: Human Aging. Growth Hormone. IGF-1.

INTRODUÇÃO

A população idosa cresce vertiginosamente, tanto nos países desenvolvidos e em desenvolvimento (MIRANDA; MENDES; SILVA, 2016). Em 1920, os idosos representavam apenas 4% da população (MIRANDA; MENDES; SILVA, 2016). Dados atuais demonstram que existem cerca 12,1% de idosos, correspondendo a um percentual de 23,5 milhões de brasileiros acima dos 60 anos (IBGE, 2011).

O envelhecimento é um processo contínuo, individual, universal e irreversível, e pode ser subdividido em três etapas: Envelhecimento primário, secundário ou patológico e terciário ou terminal (HAMMERSCHMIDT; ZAGONEL; LENARDT, 2007).

O envelhecimento primário tem vários sinônimos, como envelhecimento normal ou senescência, onde ocorre uma série de alterações inevitáveis no funcionamento do organismo relacionadas à idade, como o aparecimento de rugas na pele, mudanças na coloração dos cabelos e menor resistência física (PELEGRINO, 2009).

O envelhecimento secundário (Senilidade) ou patológico é dado pelos sintomas clínicos, onde estão envolvidos os efeitos das doenças e do ambiente que não se confundem com as mudanças normais desse processo (HAMMERSCHMIDT; ZAGONEL; LENARDT, 2007).

Já o envelhecimento terciário ou terminal é a época em que se caracterizam perdas físicas e cognitivas, favorecendo uma maior probabilidade de patologias (HAMMERSCHMIDT; ZAGONEL; LENARDT, 2007).

Tudo isso sinaliza, que o envelhecimento por si só, acoplado às suas diversas fases de maturação, pode causar alterações orgânicas no idoso, dentre elas a redução da produção de diversos hormônios intrínsecos como o Hormônio do Crescimento (GH) e o fator de crescimento similar à insulina tipo 1 (IGF-1) (KELIJMAN, 1991).

O GH e o IGF-1 são importantes agentes anabólicos ao estimular o crescimento tecidual, e metabólico, alterando o fluxo, a oxidação e o metabolismo de praticamente todos os nutrientes na circulação, independente da idade (CRUZAT et al., 2008). Porém, Arvat, Broglio e Ghigo (2000), discorda desta afirmação, ao dizer que os níveis de IGF-1 decrescem na matriz óssea, mas independe do fator menopausa nas mulheres idosas.

Também, sabe-se que na velhice, há uma substituição massiva de massa muscular por massa adiposa, sendo sugestivo para o aparecimento da sarcopenia, e que a influência da dieta, principalmente um alto teor de proteínas de alto valor biológico (AVB) podem estimular a produção dos hormônios acima citados, resultando no aumento da síntese proteica (ANDRADE, 2009; FERREIRA et al., 2006).

Ainda nesta mesma linha, vemos outros estudos que falam sobre o uso de suplementos de proteínas isoladas como a caseína e a proteína do soro do leite "*Whey protein*" e sua ação sobre o IGF-1 refletindo na produção da síntese proteica corporal (SGARBIERI, 2004; PACHECO et al., 2005; HARAGUCHI et al., 2006), além de suplementos com a proteína de soja, este feito em jovens idosos (KHALIL et al., 2002).

Já em uma revisão mais ampla, sobre a relação de proteínas e IGF-1 demonstrou que uma alimentação rica em proteínas, além de aumentar o GH e o IGF-1, aumenta significativamente os

aumentos plasmáticos de insulina (NOGUCHI, 2000).

Por fim, é importante salientar, que na velhice, a deficiência destes hormônios pode ser prejudicial para os idosos, e podem estar associada a vários efeitos ruins no organismo do idoso, como obesidade, osteoporose, dislipidemia, fenômenos tromboembólico e demência (KELIJMAN, 1991).

Para amenizar esta realidade, melhora nos hábitos alimentares baseadas em uma dieta variada e harmoniosa com o uso de alguns suplementos proteicos, além de práticas de atividades físicas parece funcionar como uma fonte de estímulo para o metabolismo basal, e conseqüentemente, para uma melhora das atividades de vida diária (AVD's) e qualidade de vida no envelhecimento humano (ANDRADE, 2009).

Portanto, o objetivo deste trabalho foi avaliar, por meio de uma revisão bibliográfica, a importância da ingestão proteica proveniente da dieta e/ou suplementação para a manutenção do GH/IGF-1 no envelhecimento humano ativo.

MATERIAIS E MÉTODOS

A revisão da literatura foi realizada a partir das bases de dados *On-line* no MEDLINE (Medical Literature Analysis and Retrieval System Online).

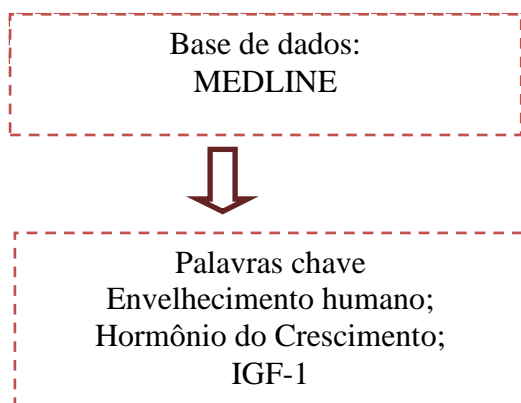
Foram utilizadas duas sequências de buscas com palavras (em português). A primeira foi com as palavras chaves: Envelhecimento Humano, Hormônio do Crescimento, IGF-1 e dieta. A segunda foi com as palavras-chave: Envelhecimento Humano, Hormônio do Crescimento e IGF-1. Ambas nos campos *palavras do título/resumo* da respectiva base bibliográfica. Estas bases foram acessadas por meio da Biblioteca Virtual em Saúde Pública (BVS)/ Bireme/OPAS/OMS (<http://www.bireme.br/php/index.php>). Foram construídas cinco equações para a segunda busca das quais são: (tw:(envelhecimento humano)) AND (tw:(hormônio do crescimento)) AND (tw:(igf-1)) AND (instance:"regional") AND (fulltext:"1"). Esta estratégia possibilitou a utilização de equações com diferentes graus de especificidade, propiciando a ampliação do espectro de seleção dos estudos a serem examinados.

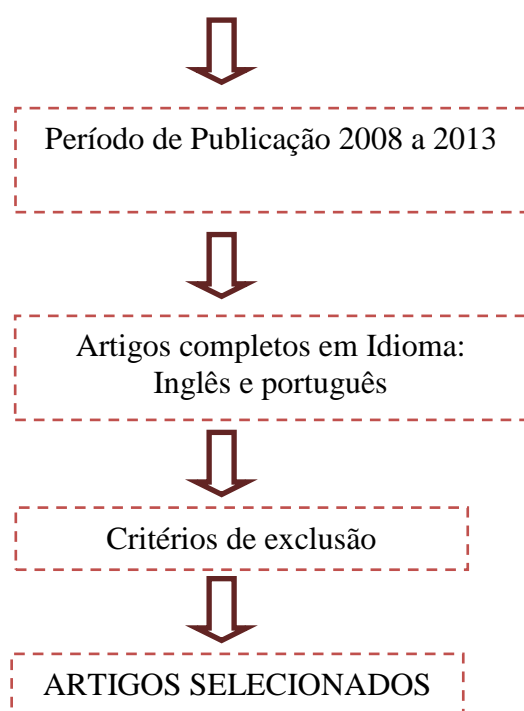
O período de publicação compreendeu os anos de 2008 à 2013.

Foram incluídos nesta revisão textos que atendiam os seguintes critérios: Textos completos na modalidade de artigos, levando-se em consideração idiomas em Português e Inglês.

Foram excluídos deste estudo, estudos com dados secundários (Revisão sistemática da literatura, Revisão Narrativa e Metanálise).

Fluxograma 1. Delineamento da Pesquisa





RESULTADOS E DISCUSSÃO

As buscas dos artigos selecionados só obtiveram sucesso ao tentar as palavras chaves na segunda tentativa. Após isso, foram encontrados 10 artigos completos na Biblioteca Virtual em Saúde Pública (BVS)/ Bireme/OPAS/OMS (<http://www.bireme.br/php/index.php>), sendo os 10 no idioma inglês. Os tipos do estudo encontrado e utilizado para revisão foram: Ensaio clínico (02), Estudo experimental (02), Estudo transversal retrospectivo (01), Estudo transversal (01), Estudo Qualitativo (01) e Relato de Caso (01). Foram excluídos do estudo os Estudos de Revisão sistemática da literatura (02) totalizando 08 estudos a serem investigados. A tabela 1. Mostra os Estudos encontrados com seus respectivos anos de publicação, revista de publicação e autores.

Tabela 1. Características dos estudos encontrados segundo as palavras chaves descritas, de acordo com o ano, revista de publicação e autores.

Estudo	Ano de publicação	Revista de publicação	Autores
Anti-Aging Therapy with Human Growth Hormone Associated with Metastatic Colon Cancer in a Patient with Crohn's Colitis ²	2008	<i>Clinical Gastroenterology Hepatology</i>	MELM, E.D. et al.
Dynamic tests for the diagnosis and assessment of treatment efficacy in acromegaly ⁸	2008	Pituitary Journal Description	CAZABAT, L.; SOUBERBIELLE, J.C., CHANSON, P.
Impact of growth hormone (GH) deficiency and GH replacement	2009	<i>PLOS ONE</i> (originally <i>PLoS ONE</i>)	MORRHAYE, G. et al.

upon thymus function in adult patients ⁶			
The somatotropic axis and aging: mechanisms and persistent questions about practical implications ⁵	2009	<u>Experimental Gerontology</u>	BARTK, E.A.
Characterization of the specific and sustained GH1 expression induced by rAAV2/1 in normal adult male rats ⁴	2010	<u>Molecular Biology Reports</u>	QIN, J.; TIAN, Y.P.
Role of the growth hormone/insulin-like growth factor 1 axis in neurogenesis ⁷	2010	<u>Endocrine Development Home</u>	ABER, G.D
Pharmacodynamic Effects of Intravenous Alcohol on Hepatic and Gonadal Hormones: Influence of Age and Sex ¹	2012	<u>Alcoholism Clinical and Experimental Research</u>	VATSALYA, V. et al.
Cardiometabolic risks during anabolic hormone supplementation in older men ³	2013	<u>OBESITY JOURNAL - The Obesity Society</u>	HE, J. et al.

Fonte: Elaborada pela autora.

Com relação aos resultados obtidos, nota-se que o sexo masculino idoso parece ter uma maior variação com relação ao hormônio do crescimento (GH) quando faz uso de álcool do que no sexo feminino (VATSALYA et al., 2012). O que se sabe é que no envelhecimento esses hormônios parecem ter um declínio associados á redução da massa muscular e hormônios sexuais, principalmente em mulheres na menopausa (VATSALYA. et al., 2012). Para que essa redução de massa muscular e aumento de massa gorda não seja prejudicial aos idosos, a dieta e a quantidade proteica são importantes para a manutenção dos níveis de IGF-1 (NORAT et al., 2007). Outras variáveis são apontadas e podem exercer influência na liberação e secreção deste hormônio no idoso: níveis de atividade física, ausência de doenças, padrões de sono, níveis de IGF1BP3 (INSULIN-LIKE GROWTH FACTOR BINDING PROTEIN -3), receptores IGF-1 e atividade insulínica (ARVAT et.al, 2000; NORAT et.al, 2007).

Com relação ao uso do hormônio do crescimento (GH) no tratamento do antienvhecimento parece estar em evidência nos dias de hoje (MELM. et al., 2008). Sabe-se que muitos efeitos do GH ocorrem indiretamente através dos fatores de crescimento (IGFs) (OLIVEIRA, et.al, 2003). Segundo Morley e col. (1997) e Welle (2002), o IGF-1 tem um importante papel na função cerebral, no aumento da síntese de mielina, no desenvolvimento e crescimento neuronal, no aumento da síntese de proteínas, e ainda efeitos neurotróficos, que aumentam a reinervação das fibras musculares (MELM. et al., 2008). Portanto, o que se deduz, é que uma dieta rica em proteínas, proveniente de suplementação e/ou alimentação parecem aumentar as fibras musculares dos idosos, se tornando um fator protetor para o envelhecimento (MELM. et al., 2008). Mas, há o outro lado da moeda, pois uso abusivo do hormônio GH parece estar associado ao desenvolvimento de câncer de cólon metastásico agressivo, não sendo às vezes uma boa opção de escolha (MELM. et al., 2008).

Indo por esse mesmo pensamento, outro artigo, intensifica o malefício do uso de GH na terceira idade (HE et al., 2013). Nota-se que o uso da testosterona na forma de administração rhGH

pode estar associada a diversas alterações nos fatores de risco cardiometabólico individuais em homens mais velhos saudáveis após 4 meses de uso contínuo (HE et al., 2013).

Também, descobriu-se que a expressão do GH específico e sustentado (através de injeções intramusculares em ratos) não melhorou o desempenho do exercício muscular apesar de induzir a hipertrofia muscular local (QYN; TIAN, 2010). Então se sabe que o uso deste hormônio não dá condicionamento intenso, mas promove a hipertrofia e conseqüentemente a massa muscular no idoso, evitando a sarcopenia (QYN; TIAN, 2010).

Quando após o uso, se opta pela retirada do hormônio GH, um estudo refere diminuir o débito de células T do timo, bem como a proliferação de células T intratímica (MORRHAYE et al., 2009). O que se deduz, é que essa redução de células protetoras imunológicas reduz a imunidade do indivíduo, sendo um malefício principalmente ao idoso que pode adoecer com uma doença oportunista, então o que se entende é que nesses casos a administração de hormônio de crescimento parece ser benéfica, bem como uma dieta hiperproteica (MORRHAYE et al., 2009).

Além disso, há estudos que trazem novidades com relação à terapia do GH, induzindo a proliferação celular do cérebro adulto (ABER, 2010). O perfil de efeitos de terapia com GH pode ser um pouco diferente do que a de IGF-1 (ABER, 2010). No seu conjunto, os estudos sugerem que a secreção de GH endógena e exógena e / ou IGF-1 podem ser utilizadas como agentes para aumentar a síntese de células e a neurogênese no cérebro adulto (ABER, 2010). Teoricamente estas substâncias podem ser utilizadas para melhorar a recuperação após lesões cerebrais. No entanto, mais experimentos com modelos animais específicos para lesões cerebrais são necessários antes de ensaios clínicos pode ser iniciado (ABER, 2010).

E por fim, pode-se notar que a terapia hormonal com GH e IGF-1 em alguns casos, pode evidenciar sintomas de acromegalia (CAZABAT; SOUBERBIELLE; CHANSON, 2008). Segundo Donangelo et. al. (2003), a acromegalia é uma doença debilitante e desfigurante decorrente do excesso de GH e IGF-1 que ocorre com a mesma frequência em homens e mulheres. Porém a sua relação com a alimentação hiperproteica com o excesso de GH e IGF-1 é desconhecida para este achado.

CONCLUSÃO

Portanto, concluiu-se que a relevância dos níveis séricos de IGF-1/ GH no processo do envelhecimento associado a uma dieta rica em proteínas em idosos ativos continua sendo um enigma. O que se nota, é uma gama de estudos relacionados ao seu uso na melhora da massa muscular nos idosos e aumento da longevidade, no entanto, nenhum significativo.

Também, percebeu-se que o uso indiscriminado destes hormônios como terapia “antienvelhecimento” parece vir crescendo nos países ingleses, mas trás como malefícios diversas alterações como riscos cardiometabólicos individuais em adultos.

Neste contexto, não se pode afirmar que o uso de uma dieta rica em proteínas pode melhorar ou piorar a qualidade de vida diária dos idosos através da manutenção de seus eixos GH/IGF-1 porque faltam estudos que comprovem tal evidencia. Sugere-se que se façam muitas investigações a cerca das alterações do eixo GH/IGF-1 com o envelhecimento, principalmente no Brasil, a fim de confirmar os benefícios e limitações da terapia de IGF-1 em idosos.

REFERÊNCIAS

ARVAT, E.; BROGLIO, F.; GHIGO, E. Insulin- Like Growth Factor I: Implications in Aging.

- Drugs & Aging, Turin**, v.16, n. 1, p. 29-40, 2000.
- CRUZAT, V.F et al. Hormônio do exercício físico: considerações atuais, **Revista Brasileira de ciências farm.**v. 44, n.4, 2008.
- DONANGELO, I; UNE, K.; GADELHA, M. Diagnóstico e tratamento da Acromegalia no Brasil. **Arq Bras Endocrinol Metabol**, v.47, n.4, 2003.
- FERREIRA, L. G. et al. Dietas vegetarianas e desempenho esportivo. **Rev. Nutr.** vol.19, n.4, Campinas, jul/ago, 2006.
- HAMMERSCHMIDT, K.S. D. A.; ZAGONEL, I.P.S.; LENARDT, M.H. Envolvimento da teoria do cuidado cultural na sustentabilidade do cuidado gerontológico. **Acta Paul Enferm**, v. 20, n.3, 2007.
- HARAGUCHI, F. K. et al. Proteínas do soro do leite: composição, propriedades nutricionais, aplicações no esporte e benefícios para a saúde humana. **Rev. Nutr.** v.19, n.4, Campinas, jul/ago, 2006.
- IBGE. **Projeção da população do Brasil 2011.** Disponível em http://www.ibge.gov.br/home/presidencia/noticias/noticia_impres_sao.php?id_noticia=1272. Acesso em 24/09/2015.
- KHALIL, D. et al. Soy protein supplementation increases serum insulin-like growth factor-I in young and old men but does not affect markers of bone metabolism. **J Nutr.** v.132, n.9, p.2605-8, 2002.
- KELIJMAN, M. Age-related alterations of the growth hormone/insulin-like growth factor 1 axis. **J Am Geriatr Soc**, v.39 p.295-307, 1991.
- MIRANDA, G.M.D.; MENDES, A.D.C.G.; SILVA, A.L. O envelhecimento populacional brasileiro: desafios e consequências sociais atuais e futuras. **Revista Brasileira de geriatria e gerontologia**, v. 19, n.3, 2016.
- MORLEY, J. et al. Potentially predictive and manipulable blood serum correlates of aging in the healthy human male: progressive decreases in bioavailable testosterone, dehydroepiandrosterone sulfate, and the ratio of insulin-like growth factor 1 to growth hormone. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**, v. 94, p. 7537-7542, Jul 1997.
- NOGUCHI, T. Protein nutrition and insulinlike growth factor system. **British Journal of Nutrition.** v.84, p.241-244, 2000.
- NORAT, T. et al. Diet, serum insulin-like growth factor-I and IGF-binding protein-3 in European women. **Eur J Clin Nutr**, n. 61, p. 91-98, 2007.
- OLIVEIRA, L.D.S.C. et al. Níveis séricos de IGF-1 em gerontes, **Fit Perf J**, Rio de Janeiro, v.2, n.5, p. 289-291,2003.
- PACHECO, M.T.B. et al. Propriedades funcionais de hidrolisados obtidos a partir de concentrados protéicos de soro de leite. **Ciênc. Tecnol. Aliment.** v.25, n.2, Campinas, abr/jun, 2005.
- PELEGRINO, P.S. Saúde e envelhecimento. In: PASSOS, R. **Perspectiva biopsicológica do envelhecimento**, 2009.
- SGARBIERI, V.C. Propriedades fisiológicas- Funcionais das proteínas do soro leite. **Rev. Nutr.** v.17, n.4, Campinas, out/dez, 2004.
- WELLE, S. Cellular and molecular basis of age-related sarcopenia. **Canadian Journal of Applied Physiology.** v. 27, n. 1, p. 19-41, 2002.