



DGH no idoso: isso existe mesmo?

Amely Pereira Silva Balthazar

Julho/2018

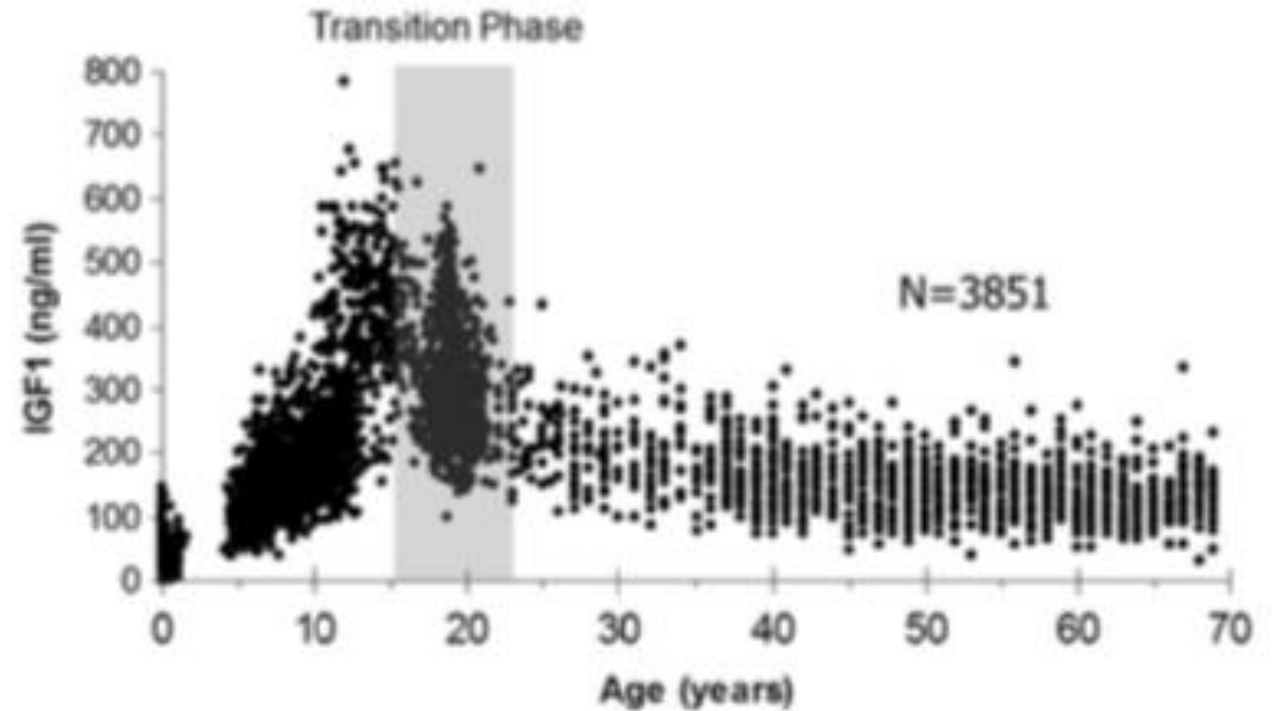
Não tenho conflito de interesse para esta apresentação.

UMA REVOLUÇÃO PRATEADA

Nº DE PESSOAS COM 60 ANOS OU + NO BRASIL



**Níveis séricos de IGF1
em função da idade
cronológica em 3851
adultos saudáveis de
ambos os sexos**



Endocrinology 1994 131 41–49

Comportamento do GH ao longo da vida

- Após o pico puberal, a secreção de GH declina em adultos normais cerca de 14% por década após os 20 anos de idade.
- Acima dos 60 anos muitos adultos apresentam secreção de GH nas 24 horas similar aos pacientes com DGHA.
- O padrão secretório do GH é similar ao do jovem, mas amplitude dos pulsos está reduzida.
- Ao contrario dos pacientes DGHA, tanto o sono e, principalmente, exercícios físicos persistem como estímulos fisiológicos para a secreção de GH no idoso sadio.

Possíveis mecanismos DGH no idoso

Arq Bras Endocrinol Metab vol 47 no 4
Agosto 2003

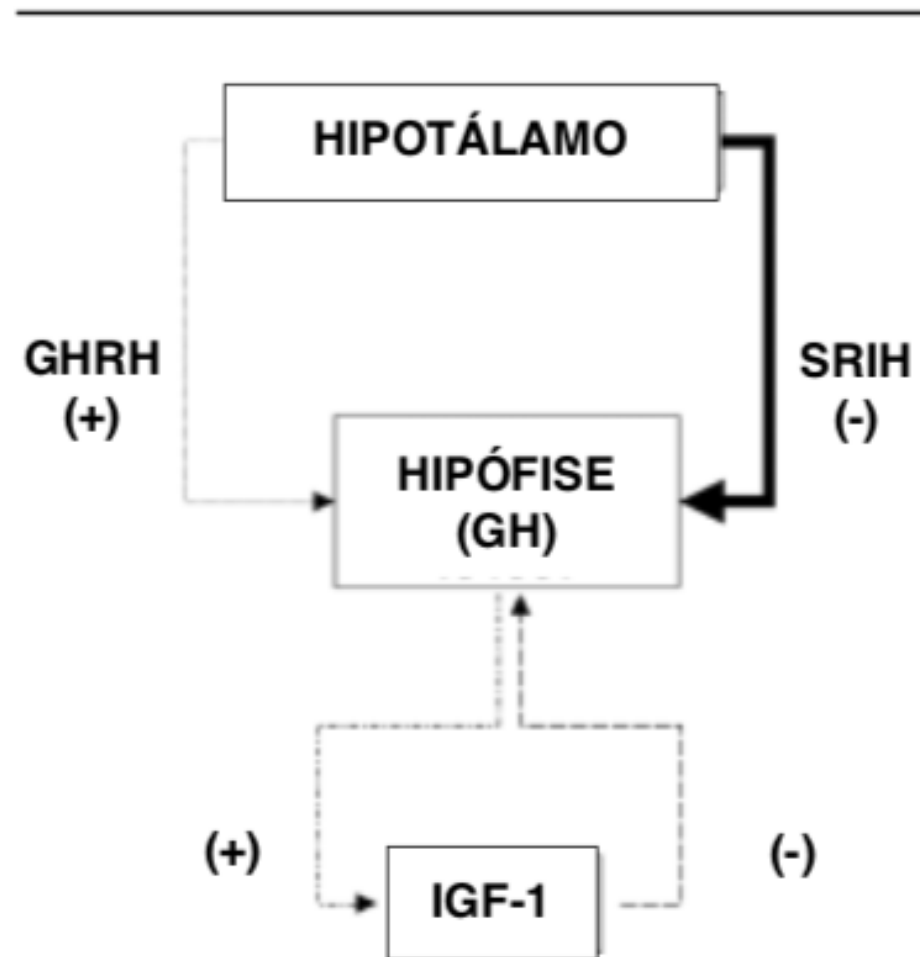


Figura 1. Representação esquemática dos mecanismos potencialmente envolvidos na redução da atividade do eixo somatotrófico no envelhecimento.

A queda na produção endógena de GH/IGF1 acompanhando as mudanças na composição corporal e no desempenho físico levaram a especulações sobre a ligação causal entre os ocorridos, que foi cunhado "**somatopausa**".

- 1958, pela primeira vez, uma quantidade suficiente de hormônio de crescimento obtido de hipófises de cadáveres foi purificado e um paciente de 17 anos, que apresentava deficiência de GH foi tratada com o GH hipofisário .
- Em 1962 Raben relata uma melhora no bem estar de uma mulher de 35 anos com hipopituitarismo que foi tratada com GH derivado de hipófise.

Raben MS: Growth hormone. 2. Clinical use of human growth hormone. N Engl J Med 266: 82–86 concl, 1962

- 1985, quatro casos da doença de Creutzfeldt-Jakob foram diagnosticados em pacientes tratados na década de 1960 com GH de cadáver e seu uso foi descontinuado.
- Na mesma época, o GH sintético, produzido por técnica de DNA recombinante humano passou a ser disponível.
- A produção ilimitada de hrGH permitiu estender o tratamento para um número maior de crianças com DGH, assim como para adultos com DGH.

The New England Journal of Medicine

©Copyright, 1990, by the Massachusetts Medical Society

Volume 323

JULY 5, 1990

Number 1

EFFECTS OF HUMAN GROWTH HORMONE IN MEN OVER 60 YEARS OLD

DANIEL RUDMAN, M.D., AXEL G. FELLER, M.D., HOSKOTE S. NAGRAJ, M.D., GREGORY A. GERGANS, M.D.,
PARDEE Y. LALITHA, M.D., ALLEN F. GOLDBERG, D.D.S., ROBERT A. SCHLENKER, Ph.D.,
LESTER COHN, M.D., INGE W. RUDMAN, B.S., AND DALE E. MATTSO, Ph.D.

5 do grupo 1
abandonaram
o estudo

Table 2. Clinical Characteristics of the Study Subjects.

CHARACTERISTIC	GROUP 1 (N = 12)	GROUP 2 (N = 9)
Median age (range)	67 (61–73)	68 (65–81)
Percent of ideal body weight — median (range)	103 (94–120)	105 (99–117)
Medical conditions (no. of subjects)		
Degenerative joint disease	5	2
Benign prostatic hypertrophy	3	1
Glaucoma	1	1
Cataract	2	1
Arteriosclerotic heart disease*	3	1
Gallstones	0	1
Kidney stone	1	1
Hiatus hernia	0	1
Medications (no. of subjects)		
Nonsteroidal antiinflammatory drug	3	1
Pilocarpine eyedrops	1	1
Cimetidine	0	1

*Defined as a history of myocardial infarction or electrocardiographic abnormality ascribed to coronary artery disease.

- Foram estudados 21 homens com mais de 60 anos, recebendo rhGH (0,09mg/kg/semana) ou placebo. Durante o protocolo, os indivíduos que receberam GH tiveram elevação de IGF-1 para níveis de adultos jovens.
- Ao final de seis meses, o grupo tratado apresentou redução de 15% na massa adiposa, aumento de 9% na massa magra e de 7% na espessura cutânea, e incremento de 1,6% na densidade da coluna lombar (mas não do rádio e fêmur proximal).
- O tratamento foi bem tolerado, mas o grupo em rhGH apresentou, em média, elevação da PA sistólica e dos níveis plasmáticos basais de glicose.

Resultados

- Nenhum dos tratados apresentou alterações nas análises bioquímicas, Rx de tórax, ECG ou ecocardio durante o estudo.
- Não apresentaram edema ou hiperglicemia, nem aumento da PA > 160/90mmHg, hipertrofia ventricular ou reação local.
- No entanto, houve aumento significativo da PAS e da glicemia de jejum.
- Após um mês de tratamento o IGF1 atingiu a meta(níveis esperados para homens entre 20 e 40 anos) e se manteve estável
- Aumento significativo de massa magra e da densidade em vertebra lombar com $p < 0,0005$ e $p < 0,04$ quando comparamos os dados iniciais e ao final do tratamento, mas não houve diferença significativa de comparar os dois grupos no final do estudo.
- Redução massa gorda em 14% com $p < 0,005$
- A densidade óssea do radio e do fêmur proximal não se modificou

Análise do Estudo

- Estudo com 12 meses de duração com intervenção somente nos últimos 6 meses
- Os achados deste estudo sugerem que a redução de massa magra e aumento do tecido adiposo no idoso são causados em parte pela redução da atividade do GH e IGF1 e que poderia ser restaurado em parte pela reposição de GH.
- “N” muito pequeno e curto tempo de observação
- Grande repercussão na mídia científica e leiga

Horm Res. 1991;36 Suppl 1:73-81.

Effects of human growth hormone on body composition in elderly men.

Rudman D¹, Feller AG, Cohn L, Shetty KR, Rudman IW, Draper MW.

- Os mesmos autores estenderam o desenho de estudo para 12 meses. Os níveis de IGF-1 mantiveram-se na faixa normal para adultos jovens. Não verificaram mudanças adicionais na composição corporal e na densidade óssea lombar.
- Os efeitos colaterais foram mais freqüentes e intensos nos indivíduos com valores de IGF-1 mais próximos do limite superior de adultos jovens: nove homens desenvolveram síndrome túneo-carpal e artralguas, sendo retirados do protocolo.

JAMA. 2002 Nov 13;288(18):2282-92.

Growth hormone and sex steroid administration in healthy aged women and men: a randomized controlled trial.

Blackman MR¹, Sorkin JD, Münzer T, Bellantoni MF, Busby-Whitehead J, Stevens TE, Jayme J, O'Connor KG, Christmas C, Tobin JD, Stewart KJ, Cottrell E, St Clair C, Pabst KM, Harman SM.

OBJECTIVE: To evaluate the effects of recombinant human GH and/or sex steroids on body composition, strength, endurance, and adverse outcomes in aged persons.

DESIGN, SETTING, AND PARTICIPANTS: A 26-week randomized, double-blind, placebo-controlled parallel-group trial in healthy, ambulatory, community-dwelling US women (n = 57) and men (n = 74) aged 65 to 88 years recruited between June 1992 and July 1998.

- 57 mulheres e 74 homens
- -26 semanas
- Randomizados para receber: GH ou GH + esteroides sexuais ou somente esteroides

INTERVENTIONS: Participants were randomized to receive GH (starting dose, 30 micro g/kg, reduced to 20 micro g/kg, subcutaneously 3 times/wk) + sex steroids (women: transdermal estradiol, 100 micro g/d, plus oral medroxyprogesterone acetate, 10 mg/d, during the last 10 days of each 28-day cycle [HRT] men: testosterone enanthate, biweekly intramuscular injections of 100 mg) (n = 35); GH + placebo sex steroid (n = 30); sex steroid + placebo GH (n = 35); or placebo GH + placebo sex steroid (n = 31) in a 2 x 2 factorial design.

MAIN OUTCOME MEASURES: Lean body mass, fat mass, muscle strength, maximum oxygen uptake (VO₂max) during treadmill test, and adverse effects.

Principais desfechos: massa magra e massa gorda
Consumo de O₂ durante teste de esteira e efeitos adversos

Growth hormone and sex steroid administration in healthy aged women and men: a randomized controlled trial.

JAMA. 2002;288(18):2282.

Resultados

Mulheres: aumento significativo de massa magra e redução de massa gorda com GH e com GH + HRT.

Força muscular diminuiu no grupo placebo e aumentou não-significativamente com HRT, GH e GH +HRT.

Homens: Não houve aumento significativo de massa magra com placebo ou com testosterona isolada, mas sim com GH e ainda maior com GH + testo). Massa gorda também reduziu significativamente nestes dois grupos.

Força também não aumentou nos homens, exceto com quase significância no grupo GH + testo

Efeitos colaterais: Diabetes ou intolerância a glicose ocorreu em 18 tratados com GH e 7 sem GH (P =.006). Artralgias foi mais comum nos homens recebendo GH (41% vs 0%). Sintomas de tuneo do carpo foi mais comum em homens com GH + testo (32% vs 0%). Edema foi significantemente mais comum em mulheres recebendo GH e GH + HRT (38% vs 0%).

Systematic Review: The Safety and Efficacy of Growth Hormone in the Healthy Elderly

Hau Liu, MD, MBA, MPH; Dena M. Bravata, MD, MS; Ingram Olkin, PhD; Smita Nayak, MD; Brian Roberts, MD; Alan M. Garber, MD, PhD; Andrew R. Hoffman, MD

Study Selection: The authors included randomized, controlled trials that compared GH therapy with no GH therapy or GH and lifestyle interventions (exercise with or without diet) with lifestyle interventions alone. Included trials provided GH for 2 weeks or more to community-dwelling participants with a mean age of 50 years or more and a body mass index of 35 kg/m² or less. The authors excluded studies that evaluated GH as treatment for a specific illness.

31 artigos, 220 participantes tratados com GH, Idade média de 69 anos, tempo médio de exposição de 27 semanas, comparados com grupo controle

Conclusions: The literature published on randomized, controlled trials evaluating GH therapy in the healthy elderly is limited but suggests that it is associated with small changes in body composition and increased rates of adverse events. On the basis of this evidence, GH cannot be recommended as an antiaging therapy.

Ann Intern Med. 2007;146(2):104-115.

É sabido

- Nas últimas 3 décadas estudos clínicos, revisões sistemáticas, meta-análises têm fornecido relevantes informações sobre a eficácia e a segurança da reposição de GH em adultos com deficiência estabelecida.
- AGHD não pode ser confundido com estados funcionais de GHD como na obesidade e no envelhecimento.
- Também é bem conhecido que pacientes acromegálicos não compensados tem sobrevida afetada
- Ratos com deficiência de GH ou resistência apresentam um aumento na sobrevida

Em 1997, a Growth Hormone Research Society (GHRS) instituiu o primeiro consenso para a abordagem do DGHA

Com base no crescente corpo de evidências de que adultos com deficiência de GH (deficiência de somatotropina) têm problemas de saúde que melhoram com a reposição de GH, muitos países já aprovaram o uso de GH para terapia de reposição em adultos com deficiência de GH.

Para garantir que os pacientes sejam adequadamente identificados e tratados, a Sociedade de Pesquisa do Hormônio do Crescimento (GRS) convocou uma oficina em 14-17 de abril de 1997 em Port Stephens, Austrália, para formular diretrizes consensuais para o diagnóstico e tratamento de adultos com deficiência de GH.

Definição Consenso 1997

- A deficiência grave de GH deve ser definida bioquimicamente dentro de um contexto clínico apropriado, em pacientes com doença hipotálamo-hipofisária.
- A síndrome de deficiência de GH no adulto apresenta alterações na composição corporal, incluindo redução da massa magra e densidade mineral óssea e aumento da massa gorda com uma preponderância de adiposidade abdominal (aumento da circunferência da cintura). A pele é fina e seca, e a sudorese é reduzida. A força muscular e o desempenho no exercício são reduzidos. Uma sensação prejudicada de bem-estar e outras queixas psicológicas são comuns.

Quem deveria ser testado?

- Uma avaliação da deficiência de GH deve ser considerada **apenas** em pacientes com evidência de doença hipotálamo-hipofisária, indivíduos que receberam irradiação craniana ou pacientes com diagnóstico na infância de deficiência de GH.
- Pacientes com deficiência de GH na infância devem ser testados novamente quando adultos antes de enviá-los para a reposição de GH a longo prazo.

CONSENSUS STATEMENT

Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of adults with GH deficiency II: a statement of the GH Research Society in association with the European Society for Pediatric Endocrinology, Lawson Wilkins Society, European Society of Endocrinology, Japan Endocrine Society, and Endocrine Society of Australia

Ken K Y Ho on behalf of the 2007 GH Deficiency Consensus Workshop Participants

Pituitary Research Unit, Garvan Institute of Medical Research, 384 Victoria Street, Darlinghurst, Sydney, NSW 2010, Australia

(Correspondence should be addressed to K K Y Ho; Email: k.ho@garvan.org.au)

Who to test?

- 1) Those with signs and symptoms of hypothalamic-pituitary disease (endocrine, structural, and/or genetic causes)
- 2) Those who have received cranial irradiation or tumor treatment
- 3) Those with traumatic brain injury (TBI) or sub-arachnoid hemorrhage

Testing may indicate isolated GHD; however, idiopathic isolated GHD occurring *de novo* in the adult is not a recognized diagnostic entity; therefore testing without evidence of the patient falling into one of the above groups should not be undertaken. This is in contrast to

**Não reconhece
somatopausa como
entidade e contraindica
screening!**

1.2 Recommendation

We recommend that adult patients with structural hypothalamic/pituitary disease, surgery or irradiation in these areas, head trauma, or evidence of other pituitary hormone deficiencies be considered for evaluation for acquired GHD (1/⊕⊕⊕⊕).

Clinical Practice Guideline

Evaluation and Treatment of Adult Growth Hormone Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline

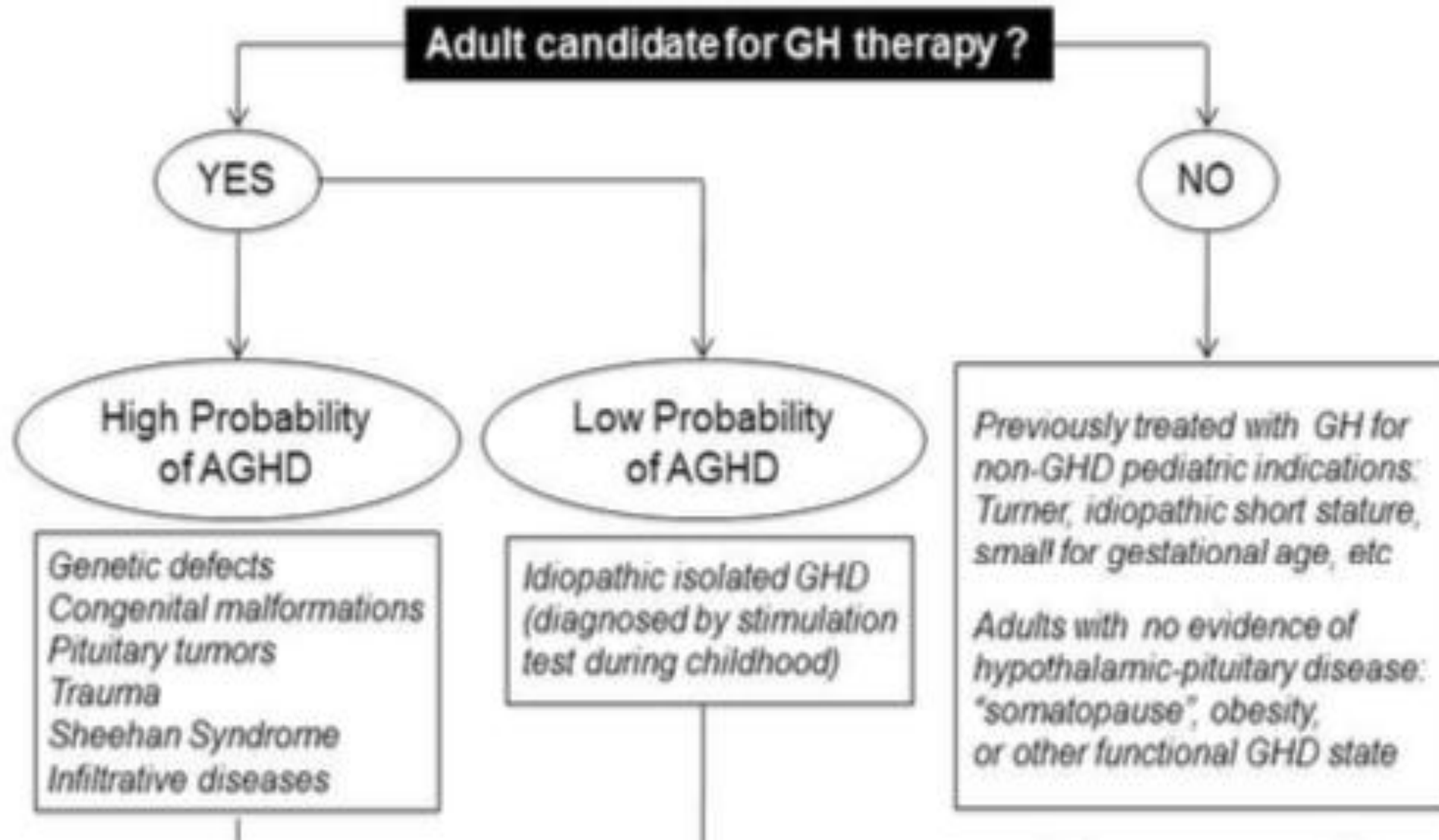
Mark E. Molitch, David R. Clemmons, Saul Malozowski, George R. Merriam, and Mary Lee Vance

(*J Clin Endocrinol Metab* 96: 1587–1609, 2011)

1.0 Definition of GHD in adults

Adults with GHD can be grouped into those who had prior childhood GHD, those who acquire GHD secondary to structural lesions or trauma, and those with idiopathic GHD. Childhood GHD is generally further divided into those with organic causes and those in whom the cause is not known (*i.e.* idiopathic GHD).

Este consenso não aborda a deficiência de GH em idosos



Conclusões finais

- Pacientes com DGH que se tornam adultos, e aqueles com DGH adquirido na idade adulta por comprometimento hipotálamo-hipofisário tumoral, actínico, inflamatório ou traumático, são candidatos e realmente se beneficiam da reposição com rhGH . Estes pacientes são tratados para atingirem um valor de IGF1 compatível com a idade.
- O tratamento com GH em idosos sem doença hipofisária documentada permanece injustificado
- Medidas como atividade intelectual, alimentação saudável, abolição do tabagismo e moderação do consumo alcoólico, e estímulo à prática de exercícios físicos pelos idosos devem ser incentivados.

DGH no idoso: isso existe mesmo?

É importante enfatizar que nem a segurança nem os benefícios da administração do GH para restabelecer os níveis “jovens” de GH em adultos sem comprometimento do eixo hipotálamo/hipófise foram demonstrados para justificar o uso do GH como um agente anti-envelhecimento, e na maioria dos países é ilegal prescrever GH para estas indicações off-label.



**Obrigada pela
atenção!**