

Flávia L. Conceição
César L. Boguszewski
Ludimyla H.F. Meister
Danielle C.T. Zaninelli
Rosana B. Radominski
Mirta Knoepfelmacher
Mario Vaisman

Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (FLC, MV), Universidade Federal do Rio de Janeiro, RJ; Serviço de Endocrinologia e Metabologia (CLB, LHF, DCTZ, RBR), Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (SEMPR), PR; e Hospital das Clínicas (MK), Universidade de São Paulo, SP.

Recebido em 07/04/03
Aceito em 28/04/03

RESUMO

Avaliamos 70 pacientes com deficiência de GH, 39 mulheres e 31 homens, com idades entre 18 e 69 anos (média de $38,3 \pm 13,5$), provenientes de 3 centros no Brasil. A dose de reposição variou entre os centros, bem como a resposta do IGF-1, que mostrou maior aumento nos centros com maior dose de GH. Reposição de GH levou a um aumento significativo nos níveis de IGF-1 e HDL colesterol, bem como da densidade mineral óssea (DMO), e a uma redução significativa nos níveis de colesterol total e LDL colesterol, semelhante nos 3 centros. Encontramos aumento mais significativo de HDL colesterol nas mulheres e aumento mais acentuado da DMO nos pacientes do sexo masculino. Concluimos que reposição de GH leva à melhora do perfil lipídico e da DMO, e que doses menores apresentam o mesmo benefício, provavelmente com menor incidência de efeitos colaterais. (*Arq Bras Endocrinol Metab* 2003;47/4:312-322)

Descritores: Hormônio de crescimento; Deficiência de GH; IGF-1; Lipoproteínas; Densidade mineral óssea

ABSTRACT

GH Deficiency in Adults: Results of the Brazilian Multicenter Study.

We have evaluated 70 patients with GH deficiency, 39 females and 31 males, ranging in age from 18 to 69 years (mean: 38.3 ± 13.5), from 3 centers in Brazil. GH replacement dose was different among the centers, as well as IGF-1 response to GH, which was more pronounced in patients using the highest GH dose. GH replacement led to a significant increase of IGF-1 and HDL cholesterol, as well as bone mineral density (BMD) and to a significant decrease in total and LDL cholesterol that was similar among the centers. Female patients showed a more significant increase of HDL cholesterol, while men showed a more significant increase of BMD. In conclusion, GH replacement led to an improvement of lipid profile and BMD. Lower GH dose may lead to the same benefits, probably with a lower incidence of side effects. (*Arq Bras Endocrinol Metab* 2003;47/4:312-322)

Keywords: Growth hormone; GH deficiency; IGF-1; Lipoproteins; Bone mineral density

OS PRIMEIROS ESTUDOS CLÍNICOS sobre reposição de GH em adultos deficientes foram publicados no final da década de 80, após a introdução do GH recombinante (1,2). Subseqüentemente, foi demonstrado que adultos com deficiência de GH têm várias características em comum, incluindo mudanças na composição corporal (obesidade com predomínio de gordura visceral, redução na massa magra), alterações no metabolismo lipídico (aumento de colesterol total e LDL, redução de HDL e hipertrigliceridemia), no metabolismo glicídico (resistência insulínica), redução de massa e força musculares, redução da densidade mineral óssea (DMO) com maior prevalência de osteoporose e maior risco de fraturas,

diminuição da capacidade ao exercício, pior qualidade de vida e mortalidade prematura, especialmente por doença cardiovascular (3).

Atualmente, a deficiência de GH em adultos é considerada uma síndrome clínica bem definida, existindo já alguns relatos de reposição de GH a longo prazo (4,5). Gibney e cols. (6) recentemente relataram os resultados de 10 anos de reposição ininterrupta de GH em 10 pacientes que inicialmente fizeram parte de um estudo duplo-cego com duração de 6 meses, iniciado em 1987. Efeitos favoráveis foram encontrados com relação à composição corporal, força muscular, marcadores de doença aterosclerótica e qualidade de vida, não sendo observadas alterações da glicemia e insulina de jejum, sugerindo que o tratamento com GH a longo prazo é seguro. Os resultados preliminares do registro multicêntrico Nordireg® envolvendo 602 pacientes (477 de início na vida adulta e 125 de início na infância), dos quais 217 foram tratados com GH por um período médio de 2,5 anos, mostraram um significativo aumento de IGF-1 e redução de massa gorda no grupo tratado com GH e nenhuma diferença nos níveis de glicemia e insulínia entre os pacientes tratados e não tratados (7).

O objetivo deste estudo é apresentar a experiência combinada de 3 centros no Brasil, integrantes da base de dados Nordireg®, no tratamento da deficiência de GH em adultos.

PACIENTES E MÉTODOS

Foram avaliados 70 pacientes, 39 mulheres e 31 homens, com idades entre 18 e 69 anos (média de 38,3±13,5 anos), provenientes de 3 centros no Brasil. Todos com deficiência de GH por mais de 1 ano (média de 11,3±9,3 anos). Vinte e três apresentavam deficiência de GH desde a infância e 37 com a síndrome clínica iniciada na vida adulta. Os pacientes estavam em terapia de reposição com glicocorticóides, tiroxina e esteróides gonadais, quando necessário, com doses estáveis por pelo menos 3 meses antes de iniciar o estudo. Pacientes com deficiência de GH de início na infância estavam sem reposição de GH por pelo menos 1 ano antes do estudo.

Os pacientes do presente estudo fazem parte de um registro internacional (Nordireg®, Laboratório Novo Nordisk A/S) envolvendo atualmente cerca de 1200 pacientes procedentes de 10 países, constituindo um banco de dados que visa monitorar a segurança da reposição a longo prazo com GH em adultos. O protocolo de estudo foi aprovado pelos respectivos Comitês de Ética dos serviços de origem.

Pacientes foram recrutados nos Serviços de Endocrinologia de 3 diferentes centros: Hospital Universitário Clementino Fraga Filho da Universidade Federal do Rio de Janeiro, RJ; Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, SP; e Serviço de Endocrinologia e Metabologia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, (SEMPR), Curitiba, PR. Deficiência de GH foi definida como pico de resposta de GH <3ng/mL em resposta a pelo menos um teste de estímulo. Pacientes com suspeita de deficiência de GH isolada foram submetidos a 2 testes de estímulo. O teste de estímulo mais comumente utilizado nos 3 centros foi o teste de tolerância à insulina (TTI). O teste da clonidina chegou a ser utilizado em alguns pacientes, porém foi abandonado devido à pequena acurácia diagnóstica. No Rio de Janeiro utilizamos como segundo teste de estímulo o teste do glucagon com bons resultados.

Na tabela 1 estão descritas as características dos pacientes, bem como a comparação entre os 3 centros.

Os pacientes foram avaliados com relação ao metabolismo lipídico e glicídico, função tireoideana e DMO antes e durante um período de 24 meses de reposição de GH. Em adição, cada centro manteve protocolo próprio de acompanhamento para avaliação de composição corporal.

Para avaliação do metabolismo lipídico, foram dosados colesterol total e HDL colesterol, triglicérides. LDL colesterol foi calculado de acordo com a fórmula de Friedwald.

O metabolismo glicídico foi avaliado pelas medidas de glicemia e insulina de jejum e pelo índice de HOMA (glicemia de jejum x insulina jejum/22,5), utilizado para avaliação da resistência insulínica (8).

A seguir descrevemos o protocolo de acompanhamento nos 3 centros:

Todos os centros utilizaram hormônio de crescimento recombinante Norditropin (1mg = 3UI), gentilmente fornecido pelo laboratório Novo Nordisk do Brasil.

Rio de Janeiro: Dose inicial de 0,015mg/kg/semana, ajustada mensalmente com incrementos de 25-50%, aplicação via subcutânea, diária e noturna. A dose considerada ideal foi aquela que elevou IGF-1 até próximo ao limite superior do valor de referência do kit utilizado. Os pacientes foram submetidos a visitas mensais nos primeiros meses para avaliação clínica, a fim de detectar efeitos colaterais, bem como dosagem de IGF-1 sérico. Após atingir a dose de reposição de GH considerada ideal, as visitas passaram a ser trimestrais, com avaliação clínica, dosagem de IGF-1 sérico, avaliação do metabolismo lipídico e glicídico, bem

Tabela 1. Casuística

	Paraná	Rio de Janeiro	São Paulo	Valor de P
Idade	42 ± 13,4	42,5 ± 12,2	26,2 ± 7,7	SP x RJ, p= 0,000
Sexo	15 F/9 M	16 F/12 M	7 F/10 M	SP x RJ, p= 0,000
Tempo de doença	15,7 ± 11,5	9,0 ± 8,5	8,9 ± 4,4	0,385
Pico de GH	0,38 ± 0,46	0,55 ± 0,81	0,19 ± 0,19	PR x RJ, p= 0,047
Teste de estímulo	22 IIT	26 IIT	17 IIT	0,145
IGF-1 basal	79,9 ± 67,3	1glucagon 83,3 ± 74,3	41,6 ± 34,8	0,09
Colesterol total	224,8 ± 44,6	193,5 ± 33,8	188,5 ± 35,5	PR x RJ, p= 0,015
LDL colesterol	153,2 ± 44,7	116,6 ± 28,6	123,3 ± 32,1	PR x SP, p= 0,012
HDL colesterol	45,4 ± 9,1	45,5 ± 13,5	44,6 ± 14,1	PR x RJ, p= 0,002
Triglicerídeos	141,9 ± 95,5	143,3 ± 65,8	105,5 ± 54,0	PR x SP, p= 0,037
Glicemia	82,5 ± 10,1	80,1 ± 10,0	83,3 ± 6,5	0,973
Insulina	9,9 ± 4,1	11,9 ± 21,0	11,3 ± 7,7	0,208
HOMA	2,05 ± 1,00	2,32 ± 4,04	2,05 ± 1,01	0,561
Peso	73,6 ± 17,6	65,9 ± 18,1	59,6 ± 19,6	0,881
BMI	28,7 ± 5,0	26,2 ± 6,1	23,8 ± 6,9	0,904
TSH	0,27 ± 0,60	0,41 ± 0,65	1,63 ± 2,24	0,057
T4 livre	1,12 ± 0,41	1,15 ± 0,33	0,93 ± 0,44	PR x SP, p= 0,036
T4 total	9,3 ± 2,4	8,9 ± 3,2	7,5 ± 4,3	SP x PR, p= 0,025
T3 total	101,0 ± 20,2	114,6 ± 42,6	105,6 ± 48,8	SP x RJ, p= 0,028
DMO coluna lombar	1,116 ± 0,199	1,074 ± 0,187	0,866 ± 0,211	0,198
DMO fêmur	0,916 ± 0,132	0,957 ± 0,1603	0,774 ± 0,161	0,335
				0,508
				SP x RJ, p= 0,003
				SP x PR, p= 0,001
				0,001

como dosagem de hormônios tireoideanos. Avaliação da DMO através de densitometria após 12 e 24 meses de uso de GH. Foi realizada tomografia computadorizada de abdome para avaliação de gordura visceral no período basal e a cada 6 meses.

São Paulo: Dose inicial de 0,11mg/kg/semana nos primeiros 8 pacientes do estudo, mantida fixa por 1 ano, reduzindo a seguir para 0,05mg/kg/semana até o fim do estudo. Os demais pacientes iniciaram o estudo com 0,05mg/Kg/semana e mantiveram esta dose durante o estudo. Visitas mensais nos 3 primeiros meses para avaliação clínica e dosagem de IGF-1, a fim de detectar eventuais efeitos colaterais e verificar aderência ao tratamento e eficácia, trimestrais até os 12 primeiros meses, com avaliação do metabolismo lipídico e glicídico, e semestrais daí para frente, com as mesmas avaliações anteriores. Avaliação da DMO através de densitometria foi realizada antes e após 12 e 24 meses de uso de GH. Foi realizada bioimpedância elétrica (BIA) no período basal e a cada 03 meses durante o estudo, após noite de jejum. A partir dos 12 meses de tratamento as avaliações foram semestrais.

Curitiba: Em 18 pacientes foi utilizado um esquema de dose baixa e fixa (0,18mg/dia) durante o primeiro ano de tratamento. A partir disto, a dose foi ajustada trimestralmente de acordo com os níveis de IGF-1, até que se atingissem valores entre o nível mediano e o nível superior do método, ajustados para a faixa etária do paciente. Em geral, o incremento feito foi de 0,13-

0,2mg de GH. Nos outros 6 pacientes, a dose de GH foi ajustada durante o primeiro ano de tratamento, seguindo-se os mesmos critérios referidos acima. Após a visita inicial, o primeiro retorno ocorreu após 30 dias, quando os pacientes foram avaliados principalmente quanto a efeitos colaterais, aderência ao tratamento e níveis de IGF-1. A partir de então, os retornos foram trimestrais no primeiro ano e semestrais durante o 2º ano de tratamento, com avaliações clínicas, antropométricas e bioquímicas. DMO foi realizada no período basal e após 12 e 24 meses de uso de GH. Gordura corporal foi avaliada através de antropometria, BIA, ultra-sonografia de pâncreo adiposo abdominal e DXA antes e após 12 e 24 meses de iniciado o tratamento.

Análise estatística

A análise dos dados consistiu na comparação das variações médias dos diferentes exames laboratoriais entre 0 e 12 meses, e 0 e 24 meses, segundo os grupos de estudo - definidos de acordo com o local do diagnóstico e do tratamento dos pacientes. Foram utilizados os testes não paramétricos de Kruskal-Wallis e Mann-Whitney. Para correlação entre variáveis, foi utilizado o coeficiente de Pearson. Para a avaliação do efeito do tratamento ao longo de 24 meses, utilizamos teste não paramétrico de Friedman para medidas repetidas. Em todos os procedimentos de análise utilizados, a probabilidade crítica adotada *a priori* para a falsa rejeição da hipótese nula foi de 5%.

RESULTADOS

Na tabela 1, encontram-se os valores basais de todos os parâmetros avaliados. Comparando as avaliações basais dos 3 centros, encontramos diferenças na idade, tempo de doença hipofisária, colesterol total e LDL colesterol, peso e índice de massa corpórea (IMC), DMO em coluna lombar e fêmur. Com relação à resposta à reposição de GH por 12 meses, encontramos diferenças entre os 3 centros na variação percentual de IGF-1 ($360,5 \pm 936,2$ x $945,1 \pm 1111,0$ x $694,5 \pm 386,3$; $p=0,001$), que se manteve na avaliação de 24 meses ($116,5 \pm 176,7$ x $702,1 \pm 663,7$ x $584,3 \pm 430,1$; $p=0,052$). Não encontramos diferenças na resposta ao GH nos demais parâmetros avaliados (tabelas 2 e 3). Optamos por avaliar a resposta da DMO ao GH somente com os dados de todos os centros em conjunto, devido ao pequeno número de densitometrias na avaliação de 24 meses, o que também impossibilitou a avaliação dos subgrupos com deficiência de GH adquirida na infância e na vida adulta.

Apesar de diferentes regimes de dose de GH e graus diferentes de aumento de IGF-1 em resposta à sua reposição, encontramos resposta bastante homogênea ao GH entre os 3 centros nos demais parâmetros avali-

ados. Os resultados da avaliação conjunta dos 3 centros estão resumidos na tabela 4. A reposição de GH levou a um aumento significativo nos níveis de IGF-1 e HDL colesterol e a uma redução significativa nos níveis de colesterol total e LDL colesterol. Observamos aumento significativo da DMO de coluna lombar entre 0 e 12 meses de reposição ($1,034 \pm 0,219 \text{g/cm}^2$ x $1,057 \pm 0,213 \text{g/cm}^2$; $p=0,000$) e entre 0 e 24 meses de reposição ($1,034 \pm 0,219 \text{g/cm}^2$ x $1,116 \pm 0,204 \text{g/cm}^2$; $p=0,049$), e da DMO do fêmur entre 0 e 12 meses de reposição ($0,896 \pm 0,170 \text{g/cm}^2$ x $0,932 \pm 0,181 \text{g/cm}^2$; $p=0,000$) e entre 0 e 24 meses de reposição ($0,896 \pm 0,170 \text{g/cm}^2$ x $1,011 \pm 0,202 \text{g/cm}^2$; $p=0,003$). Entre 12 e 24 meses de reposição a diferença foi significativa na DMO do fêmur ($p=0,037$).

Quando avaliamos os pacientes de acordo com o sexo, não encontramos diferenças significativas na avaliação basal nos vários parâmetros analisados. Ocorreram diferenças significativas entre os sexos na variação dos níveis de glicemia entre 0 e 12 meses ($-2,64 \pm 8,54$ nas mulheres x $11,90 \pm 27,68$ nos homens; $p=0,011$); entre 0 e 24 meses ($-0,48 \pm 11,12$ nas mulheres x $6,88 \pm 9,19$ nos homens; $p=0,019$) e insulina entre 0 e 24 meses ($-5,04 \pm 17,93$ nas mulheres x $5,55 \pm 14,94$ nos homens; $p=0,039$), com as

Tabela 2. 0 - 12 meses de reposição de GH.

	Paraná	Rio de Janeiro	São Paulo	Valor de P
Variacão % IGF-1	$360,5 \pm 936,2$	$945,1 \pm 1111,0$	$694,5 \pm 386,3$	PR x SP, $p=0,000$ PR x RJ, $p=0,001$
ΔColesterol total	$-21,67 \pm 58,62$	$-4,32 \pm 43,22$	$-19,06 \pm 27,08$	0,342
ΔLDL colesterol	$-30,03 \pm 60,96$	$-1,64 \pm 43,73$	$-20,24 \pm 24,69$	0,127
ΔHDL colesterol	$0,28 \pm 9,21$	$11,39 \pm 33,52$	$5,06 \pm 13,80$	0,351
ΔTriglicérides	$4,67 \pm 55,11$	$-24,96 \pm 43,38$	$-12,76 \pm 60,56$	0,257
ΔGlicemia	$8,60 \pm 31,24$	$1,53 \pm 12,45$	$2,12 \pm 9,32$	0,971
ΔInsulina	$4,71 \pm 9,30$	$-0,82 \pm 21,75$	$2,21 \pm 10,17$	0,878
ΔHOMA	$1,11 \pm 2,66$	$-0,06 \pm 3,11$	$0,84 \pm 1,69$	0,222
ΔTSH	$-0,03 \pm 0,08$	$-0,07 \pm 0,22$	$-0,93 \pm 2,01$	0,363
ΔT4 livre	$0,14 \pm 0,44$	$0,14 \pm 0,41$	$-0,16 \pm 0,46$	PR x SP, $p=0,032$
ΔT4 total	$-0,89 \pm 2,81$	$0,14 \pm 2,55$	$-0,97 \pm 3,71$	0,783
ΔT3 total	$2,58 \pm 19,04$	$13 \pm 53,14$	$-10,64 \pm 37,89$	0,262

Tabela 3. 0-24 meses de reposição de GH.

	Paraná	Rio de Janeiro	São Paulo	Valor de P
Variacão % IGF-1	$116,5 \pm 176,7$	$702,1 \pm 663,7$	$584,3 \pm 430,0$	PR x SP, $p=0,008$ PR x RJ, $p=0,044$
ΔColesterol total	$-29,58 \pm 33,93$	$-2,38 \pm 40,15$	$-2,18 \pm 30,32$	0,091
ΔLDL colesterol	$-26,16 \pm 38,71$	$-4,83 \pm 44,88$	$-6,76 \pm 32,24$	0,263
ΔHDL colesterol	$-1,48 \pm 10,10$	$7,21 \pm 17,36$	$6,29 \pm 13,71$	0,117
ΔTriglicérides	$11,30 \pm 85,27$	$-2,58 \pm 43,06$	$-9,63 \pm 53,95$	0,986
ΔGlicemia	$0,42 \pm 9,52$	$3,47 \pm 13,59$	$4,82 \pm 8,21$	0,468
ΔInsulina	$0,31 \pm 5$	$2,32 \pm 26,35$	$-0,85 \pm 8,05$	0,289
ΔHOMA	$-0,40 \pm 1,71$	$0,25 \pm 3,67$	$0,23 \pm 1,28$	0,520
ΔTSH	$-0,42 \pm 0,91$	$-0,14 \pm 0,35$	$0,14 \pm 4,33$	0,330
ΔT4 livre	$0,00 \pm 0,52$	$0,19 \pm 0,41$	$-0,09 \pm 0,62$	0,381
ΔT4 total	$-0,33 \pm 1,69$	$0,45 \pm 3,33$	$0,12 \pm 3,47$	0,874
ΔT3 total	$6,74 \pm 36,27$	$-9,64 \pm 45,61$	$-11,25 \pm 47,20$	0,967

Tabela 4. Resposta á reposição de GH: dados combinados dos 3 centros.

	Basal	12 meses	24 meses	Valor de P
IGF-1	71,4 ± 65,5	295,1 ± 198,7	296,5 ± 167,4	0-12, p= 0,000 0-24, p= 0,000 12-24, p= 0,010
Colesterol total	202,2 ± 39,9	191,4 ± 43,5	191,8 ± 35,8	0-12, p= 0,014
Triglicerídeos	132,8 ± 74,0	116,7 ± 69,4	130,1 ± 68,8	0,213
HDL colesterol	45,3 ± 12,3	51,7 ± 23,8	50,1 ± 14,0	0-12, p= 0,023 0-24, p= 0,011
LDL colesterol	129,6 ± 38,1	116,2 ± 34,9	116,3 ± 31,6	0-12, p= 0,013
Glicemia	82,0 ± 9,0	86,3 ± 23,5	85,9 ± 10,5	0,110
Insulina	11,0 ± 12,4	13,3 ± 9,0	12,2 ± 11,9	0,059
HOMA	2,24 ± 2,46	2,92 ± 2,50	2,51 ± 2,02	0,178
TSH	0,75 ± 1,46	0,55 ± 1,03	0,78 ± 2,35	0,484
T4 livre	1,07 ± 0,40	1,11 ± 0,44	1,16 ± 0,42	0,735
T4 total	8,6 ± 3,4	9,3 ± 7,8	8,7 ± 2,6	0,453
T3	107,4 ± 37,5	113,0 ± 31,8	104,4 ± 25,2	0,186
DMO coluna lombar	1,034 ± 0,220	1,057 ± 0,213	1,116 ± 0,204	0-12, p= 0,000 0-24, p= 0,049
DMO fêmur	0,896 ± 0,170	0,932 ± 0,181	1,011 ± 0,202	0-12, p= 0,000 0-24, p= 0,003 12-24, p= 0,037

mulheres apresentando redução, enquanto os homens apresentaram aumento dos níveis de glicemia e insulina, porém sem alteração na resistência insulínica avaliada pelo HOMA (entre 0 e 12 meses: $0,90 \pm 1,58$ nas mulheres x $0,51 \pm 4,06$ nos homens; $p= 0,632$; entre 0 e 24 meses: $-0,34 \pm 1,47$ nas mulheres x $0,45 \pm 3,88$ nos homens; $p= 0,304$). Encontramos ainda diferenças na variação dos níveis de HDL colesterol (entre 0 e 24 meses: $9,41 \pm 10,89$ nas mulheres x $0,99 \pm 17,76$ nos homens; $p= 0,046$), e na variação da DMO de coluna lombar entre 0 e 24 meses ($-0,011 \pm 0,047$ nas mulheres x $0,055 \pm 0,067$ nos homens; $p= 0,007$) e fêmur entre 0 e 24 meses ($0,018 \pm 0,045$ nas mulheres x $0,087 \pm 0,129$ nos homens; $p= 0,052$), com aumento mais acentuado nos pacientes do sexo masculino.

Com relação a diferenças entre pacientes com deficiência de GH diagnosticada na infância e aqueles com deficiência adquirida na vida adulta, encontramos diferenças com relação à idade ($28,8 \pm 8,1$ anos x $43,1 \pm 12,6$ anos; $p= 0,000$); IMC ($22,6 \pm 5,2 \text{ kg/m}^2$ x $28,4 \pm 5,8 \text{ kg/m}^2$; $p= 0,000$); triglicerídeos ($101,8 \pm 40,9 \text{ mg/dL}$ x $146,5 \pm 78,8 \text{ mg/dL}$; $p= 0,016$); DMO de coluna lombar ($0,864 \pm 0,173 \text{ g/cm}^2$ x $1,108 \pm 0,184 \text{ g/cm}^2$; $p= 0,000$); DMO de fêmur ($0,783 \pm 0,156 \text{ g/cm}^2$ x $0,958 \pm 0,146 \text{ g/cm}^2$; $p= 0,000$). Três pacientes tiveram diagnóstico de osteoporose na avaliação basal, todos com deficiência de GH diagnosticada na infância, e 27 tiveram diagnóstico de osteopenia, sendo 15 com deficiência de GH adquirida na vida adulta e 12 com deficiência de GH desde a infância. Em resposta à reposição de GH, não encontramos diferenças significativas.

Encontramos correlação significativa na avaliação basal entre IMC e triglicerídeos ($r= 0,343$; $p= 0,006$); DMO de coluna lombar e IMC ($r= 0,445$; $p= 0,000$); DMO de fêmur e IMC ($r= 0,664$; $p= 0,000$); Z score de fêmur e pico de GH em resposta ao estímulo ($r= 0,266$; $p= 0,038$).

Na avaliação da resposta ao tratamento, encontramos correlação entre variação percentual dos níveis de IGF-1 entre 0 e 12 meses e IGF-1 basal ($r= -0,469$; $p= 0,000$); variação percentual dos níveis de IGF-1 entre 0 e 24 meses e IGF-1 basal ($r= -0,509$; $p= 0,000$); variação dos níveis de LDL colesterol entre 0 e 12 meses e colesterol basal ($r= -0,499$; $p= 0,000$); variação dos níveis de LDL colesterol entre 0 e 12 meses e LDL colesterol basal ($r= -0,665$; $p= 0,000$); variação dos níveis de LDL colesterol entre 0 e 24 meses e LDL colesterol basal ($r= -0,635$; $p= 0,000$); variação de DMO de coluna lombar entre 0 e 24 meses e DMO basal de coluna lombar ($r= -0,341$; $p= 0,042$); variação de DMO de coluna lombar entre 0 e 24 meses e T score basal de coluna lombar ($r= -0,354$; $p= 0,034$).

DISCUSSÃO

O diagnóstico de deficiência de GH em crianças é feito com base na clínica de baixa estatura e redução da velocidade de crescimento. Em adultos, apesar da grande lista de características clínicas, ainda não foram identificados parâmetros clínicos específicos.

Para garantir que os adultos com deficiência de GH fossem corretamente identificados, a *Growth Hormone Research Society* (GHRS) formulou diretrizes

para tentar padronizar o diagnóstico e tratamento desses pacientes (9). A deficiência de GH em adultos deve ser considerada naqueles indivíduos com evidência de doença hipotálamo-hipofisária ou que receberam irradiação sobre esta área, e naqueles com diagnóstico de deficiência de GH na infância. O diagnóstico laboratorial é estabelecido através de testes de estímulo da secreção de GH. O TTI é considerado o teste de escolha, porém está contra-indicado em pacientes com doença cardíaca isquêmica ou convulsões.

De acordo com o estudo de Hoffman e cols. (10), sujeitos normais exibem pico de GH $> 5\mu\text{g/L}$ em resposta ao TTI, enquanto que deficiência de GH severa com indicação de reposição é definida como pico de GH $< 3\mu\text{g/L}$. Pacientes com evidência de outros déficits hormonais hipofisários necessitam de apenas um teste de estímulo, já que a possibilidade de deficiência de GH aumenta com o número de déficits hormonais adicionais (11,12). Quando existe a suspeita de deficiência isolada de GH esta deve ser confirmada com um segundo teste de estímulo. A administração combinada de GHRH e arginina é a alternativa mais aceita nos casos de contra-indicação ao TTI. Administração isolada de arginina ou glucagon também podem ser consideradas (9).

A medida de IGF-1 sérico tem um valor limitado no diagnóstico de deficiência de GH em adultos (13,14). A detecção de IGF-1 abaixo do normal é sugestiva de deficiência de GH, no entanto, uma grande proporção de adultos com deficiência de GH documentada através de testes de estímulo têm IGF-1 sérico dentro dos valores de normalidade (15,16). Este dado foi confirmado neste estudo, onde encontramos apenas 38 pacientes (54%) com nível de IGF-1 sérico abaixo do valor normal, apesar de todos apresentarem pico de GH em resposta ao estímulo compatível com o diagnóstico de deficiência severa de GH. Não encontramos correlação entre IGF-1 sérico basal e pico de resposta de GH ao estímulo. Houve uma tendência a menores níveis de IGF-1 em pacientes com deficiência de GH de início na infância quando comparados aos pacientes com deficiência de GH adquirida na vida adulta ($48,9 \pm 49,1$ x $80,0 \pm 70,3$; $p=0,07$), confirmando achados de estudos prévios (17-19). Não encontramos diferenças entre os sexos, apesar de relatos na literatura de maiores níveis de IGF-1 em pacientes do sexo masculino (20).

Pacientes com deficiência de GH exibem um perfil lipídico aterogênico, com aumento de colesterol total e LDL colesterol, triglicerídeos e redução dos níveis de HDL colesterol (21). Em adição, parece existir uma correlação entre anormalidades no perfil

lipídico e pico de resposta de GH ao teste de estímulo (22), bem como o nível de GH parece ser o maior preditor negativo independente dos níveis lipídicos em adultos saudáveis (23). Pacientes com deficiência de GH têm obesidade abdominal, o que pode estar associado com aumento do fluxo portal de ácidos graxos livres e aumento secundário da secreção hepática de VLDL. Esta alteração na composição corporal está também associada com resistência insulínica, o que pode resultar em redução da atividade da lipoproteína lipase e diminuição do *clearance* de VLDL (24).

Em resposta à reposição de GH, o principal achado é uma redução nos níveis de colesterol total e LDL colesterol, que em alguns dos estudos foi correlacionado com as concentrações basais de LDL colesterol (21,25-28). GH aumenta a secreção hepática de VLDL e induz a expressão de receptores hepáticos de LDL, promovendo o *clearance* de VLDL/LDL da circulação (29-31). Em resposta à reposição de GH, encontramos uma melhora do perfil lipídico com aumento nos níveis de HDL colesterol e redução significativa no colesterol total e LDL colesterol, que ocorreu principalmente entre a avaliação basal e após 12 meses de reposição de GH. Houve uma correlação significativa entre a redução dos níveis de LDL colesterol e concentração basal de colesterol total e de LDL colesterol. Pacientes com níveis mais elevados de colesterol total e LDL colesterol na avaliação basal apresentaram maior redução de seus níveis com uso de GH.

Muitas das características da chamada síndrome metabólica ou síndrome de resistência insulínica foram descritas em pacientes com deficiência de GH, tais como hipertensão arterial, obesidade abdominal, resistência insulínica, níveis reduzidos de HDL, bem como aumento nos níveis de LDL colesterol e triglicerídeos. Alteração na sensibilidade à insulina pode contribuir para a disfunção endotelial vista nos pacientes com deficiência de GH (24).

Por outro lado, o GH tem um efeito antagonista à insulina que pode ser demonstrado poucas horas após sua administração a indivíduos normais e pacientes com deficiência de GH (32,33). Estudos têm revelado uma deterioração na sensibilidade à insulina associada a níveis elevados de ácidos graxos não-esterificados, provavelmente devido ao efeito lipolítico do GH (27). Desta forma, antes da reposição com GH, a célula b está exposta a um fluxo elevado de ácidos graxos livres derivados do depósito abdominal de tecido adiposo. Em contraste, após o tratamento com GH, o fluxo elevado de ácidos graxos livres ocorre devido a um aumento na lipólise induzido pelo GH.

Em resposta à reposição de GH, pode ocorrer uma deterioração inicial na sensibilidade insulínica, com aumento nos níveis de insulina e peptídeo-C (34-36). Após alguns meses, existe uma tendência a retornar aos níveis basais, o que parece estar correlacionado às mudanças na composição corporal induzidas pelo GH (37-39). Contudo, um relato recente demonstrou que, apesar de melhora na composição corporal e no perfil lipídico, o defeito na sensibilidade insulínica persiste com a administração de GH a longo prazo. O grau de obesidade, níveis de ácidos graxos livres e de HDL colesterol foram preditores independentes da manutenção da resistência insulínica com 24 meses de tratamento. Este estudo também demonstrou que, quanto maior o nível absoluto de IGF-1 ou quanto maior seu aumento com relação ao basal, maior a chance de piora da resistência insulínica nestes pacientes (40). Não obstante, em outros estudos não foi detectada deterioração da sensibilidade à insulina a longo prazo, utilizando o teste de tolerância oral à glicose ou o clamp hiperinsulinêmico (4,6,41). Os resultados discordantes dos diferentes estudos podem decorrer de diferenças de doses de GH empregadas (42), estado prévio de sensibilidade à insulina, idade, ou heterogeneidade dos grupos estudados.

A glicemia de jejum na avaliação basal estava dentro dos limites da normalidade em todos os pacientes aqui avaliados. Não encontramos alterações nos níveis de glicemia e insulina durante a reposição de GH, bem como na resistência insulínica avaliada pelo HOMA. Estes dados estão de acordo com os resultados preliminares do grupo maior de 602 pacientes do Nordireg® (7). Apesar de diferentes métodos de avaliação, encontramos melhora na composição corporal com redução significativa da massa de tecido adiposo em resposta à reposição de GH.

O GH parece ser importante não somente para crescimento longitudinal, mas também para atingir e manter a DMO. Muitos de seus efeitos no osso são mediados por IGF-1. O GH estimula a hidroxilação renal da 25-OH vit D3, absorção renal de cálcio e tem efeitos renais de retenção de fosfato (2,43). Outro provável mecanismo de ação do GH é através de aumento na carga mecânica imposta aos ossos, visto que o GH leva a maior massa e força muscular (5,44). Uma correlação entre DMO e secreção de GH em adultos jovens saudáveis já foi descrita (45), bem como correlação entre níveis baixos de IGF-1 e risco de fraturas osteoporóticas em mulheres saudáveis pós-menopausa (46). Em nossa casuística encontramos correlação entre Z score de fêmur e pico de GH no teste de estímulo ($r=0,266$; $p=0,038$), confirmando a relação entre secreção de GH e DMO.

Pacientes com deficiência de GH têm redução na DMO e risco aumentado de fraturas, associados a diminuição do processo de remodelação óssea (47,48). Três de nossos pacientes tiveram diagnóstico de osteoporose na avaliação basal e 27 tiveram diagnóstico de osteopenia, ou seja, 43% dos pacientes apresentavam algum grau de redução de DMO com conseqüente aumento no risco de fraturas, sendo a maioria com deficiência de GH de início na infância. Sabemos que o pico de massa óssea, bem como pico de massa e força muscular, são atingidos na 3ª década de vida, então, indivíduos com deficiência de GH desde a infância têm grande possibilidade de não atingir seu potencial de pico de massa óssea (18,44).

Reposição de GH inicialmente leva a um aumento nos marcadores de remodelação óssea e redução na DMO, provavelmente devido ao aumento no espaço de remodelação. Estudos com uso de GH a longo prazo (pelo menos 18-24 meses) mostram aumento na DMO, mas ainda não se sabe se isso se traduz em uma redução no risco de fraturas (5,49-54). Encontramos aumento da DMO de coluna lombar e fêmur após 12 meses de reposição de GH ($1,99\pm 4,27\%$ em coluna lombar e $2,55\pm 4,30\%$ no fêmur), que se manteve após 24 meses de tratamento ($2,31\pm 7,17\%$ em coluna lombar e $5,33\pm 9,64\%$ no fêmur).

O efeito da reposição de GH sobre a função tireoideana é ainda bastante controverso. A maioria dos estudos relata discreto declínio nos níveis séricos de T4 e elevação de T3 causada pelo aumento da conversão periférica do T4 para T3 (2,55). Neste estudo não encontramos mudanças significativas nos níveis de hormônios tireoideanos durante a reposição de GH. É possível que estas alterações não tenham sido vistas, pois são transitórias nos primeiros 6 meses após o início da reposição com GH (56).

O objetivo da reposição de GH é reverter as mudanças associadas com a síndrome de deficiência de GH em adultos usando uma dose capaz de maximizar os benefícios e minimizar os efeitos colaterais. A experiência acumulada nos últimos anos tem mostrado que existe uma grande variabilidade individual na resposta à reposição com GH, que depende da idade, sexo, IMC e IGF-1 basal, que foi responsável por 51% da variação na dose de GH necessária para normalizar o IGF-1 SD score em um estudo (57). Pacientes com maior IMC apresentam menor redução na gordura corporal, jovens exibem um maior aumento na massa corporal magra, enquanto que os homens demonstram aumento mais pronunciado nos níveis séricos de IGF-1, bem como na água corporal total do que as mulheres (58-62). Neste estudo, encontramos uma cor-

relação negativa entre a variação percentual dos níveis de IGF-1 no 1º e 2º ano de tratamento com os níveis séricos basais de IGF-1.

Em adultos saudáveis a concentração de GH é 2-3 vezes maior em mulheres pré-menopausa do que em homens da mesma idade (63). Em adição, a administração de estrogênio aumenta os níveis de GH endógeno em mulheres pós-menopausa e isto está associado com uma redução nos níveis de IGF-1 (64,65). A secreção de GH exibe uma correlação negativa com idade e adiposidade, reduzindo em 14% por década de vida e 6% para cada aumento de uma unidade no IMC (66). Todos esses fatores devem ser levados em consideração ao começar a reposição de GH (25). As mulheres necessitam de uma dose maior de GH do que os homens para experimentar os mesmos benefícios de sua reposição (67,68), enquanto que pacientes idosos provavelmente necessitam de menor dose de GH para evitar efeitos colaterais.

Na avaliação basal de nossos pacientes não encontramos diferenças significativas entre os sexos nos vários parâmetros analisados. Após a reposição de GH, ocorreram diferenças significativas na variação dos níveis de glicemia e insulina de jejum, com as mulheres apresentando redução, enquanto os homens apresentaram aumento destes níveis, porém sem alteração na resistência insulínica avaliada pelo HOMA. Encontramos ainda diferença significativa na variação dos níveis de HDL colesterol, que aumentou mais significativamente em pacientes do sexo feminino, e na variação do DMO de coluna lombar e fêmur, com maior aumento no sexo masculino.

Baseado em vários estudos que utilizaram um esquema de dose individualizado com dose inicial baixa (59,69), a recomendação atual é de iniciar o tratamento de reposição com GH na dose de 0,15-0,30mg/dia (0,45-0,90IU/dia). A dose deve ser aumentada gradualmente com base na resposta clínica (composição corporal e qualidade de vida) e bioquímica (nível de IGF-1) em intervalos mensais ou trimestrais. A dose não deve exceder 1,0mg/dia (3IU/dia) (9).

Até o momento, apesar de algumas desvantagens, o melhor marcador bioquímico para avaliação da ação do GH é a medida de IGF-1 sérico, pois é o melhor parâmetro para evitar reposição em excesso. Valores devem ser mantidos próximos do limite superior de normalidade para idade e sexo (67). Nos pacientes avaliados no Rio de Janeiro, observamos um aumento significativo de IGF-1 entre 12 e 18 meses de tratamento, mais freqüente no sexo masculino, apesar de

doses mantidas de GH, indicando provável aumento da sensibilidade ao GH, sendo necessária redução da dose de GH em vários pacientes que apresentaram níveis de IGF-1 acima da faixa de normalidade.

As contra-indicações absolutas para reposição de GH são doença maligna em atividade, hipertensão intracraniana benigna e retinopatia diabética (9). Entre os potenciais efeitos colaterais, retenção hídrica é o mais esperado da reposição de GH. Edema, artralguas e síndrome do túnel do carpo são vistos e podem ser evitados com o uso de doses baixas de GH no início do tratamento e aumento gradual da dose nas avaliações subseqüentes. Estes efeitos colaterais são dose-dependente e usualmente transitórios, mas pode ser necessária redução da dose. Evidências sugerem que os pacientes em maior risco de desenvolver efeitos colaterais são os idosos e os obesos, aqueles com maior pico de resposta de GH aos testes de estímulo, maior nível de IGF-1 e com deficiência de GH de início na vida adulta (70).

No Rio de Janeiro, 5 pacientes (17,8%) apresentaram efeitos adversos: poliartralgia, mialgia, edema. Somente pacientes do sexo feminino apresentaram efeitos colaterais, apesar de não haver diferença na dose inicial de GH entre os sexos. Para melhor avaliação, fizemos análise de correlação linear simples entre efeitos adversos, tempo de diagnóstico de doença hipofisária, tempo de diagnóstico de deficiência de GH, pico de GH em teste de estímulo, peso, IMC, cintura, dose ideal e IGF-1 basal. Não houve correlação entre efeitos adversos e as demais variáveis analisadas. Entre os pacientes de São Paulo, 6 apresentaram efeitos colaterais (35,3%), sendo 4 do sexo masculino e 2 do sexo feminino, não havendo correlação com a dose de GH utilizada. Apenas 1 paciente de Curitiba apresentou retenção hídrica importante que necessitou ajuste da dose de GH.

Estudos em pacientes com deficiência de GH demonstram alteração na qualidade de vida, especialmente nas áreas de energia, isolamento social, distúrbio emocional e vida sexual, sendo sugerido que mudanças na qualidade de vida podem servir para monitorização da terapia de reposição com GH (71,72). Apesar de não termos avaliação objetiva da qualidade de vida, subjetivamente houve grande melhora, relatada inclusive por familiares. Entretanto, como em qualquer terapia, nota-se grande variabilidade individual na resposta ao tratamento de reposição, seja em termos de qualidade de vida, parâmetros clínicos, antropométricos e laboratoriais.

CONCLUSÕES

Deficiência de GH em adultos está associada com várias alterações, dentre elas mudanças na composição corporal, redução na DMO com maior risco de fraturas, dislipidemia e pior qualidade de vida. Reposição com GH leva a melhora em vários destes parâmetros. Comparando diferentes esquemas de administração, podemos concluir que o uso de GH em doses baixas leva a melhora no perfil lipídico e DMO semelhante à observada com doses mais elevadas, provavelmente com menor risco de efeitos colaterais.

AGRADECIMENTOS

Aos Pesquisadores Associados: Rio de Janeiro: Rosane Resende de Lima Oliveira Brasil, Débora Vieira Soares, Luciana Spina, Priscila M. Lobo e Eliana Maria Carvalho; São Paulo: Raquel Soares Jallad, Maria Edna de Melo e Miriam Capirchio Gomes; Paraná: Victor Fernando Lopez Arce.

Ao Laboratório Novo Nordisk pelo fornecimento do GH recombinante (Norditropin[®]) aos pacientes.

REFERÊNCIAS

1. Jorgensen JO, Pedersen SA, Thuesen L, Jorgensen J, Ingemann-Hansen T, Skakkebaek NE, et al. Beneficial effects of growth hormone treatment in GH-deficient adults. *Lancet* 1989;1(8649):1221-5.
2. Salomon F, Cuneo RC, Hesp R, Sonksen PH. The effects of treatment with recombinant human growth hormone on body composition and metabolism in adults with growth hormone deficiency. *N Engl J Med* 1989;321:1797-803.
3. Conceição FL, Bojensen A, Jorgensen JO, Christiansen JS. Growth hormone therapy in adults. *Front Neuroendocrinol* 2001;22:213-46.
4. Chrisoulidou A, Beshyah SA, Rutherford O, Spinks TJ, Mayet J, Kyd P, et al. Effects of 7 years of growth hormone replacement therapy in hypopituitary adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3762-9.
5. Gotherstrom G, Svensson J, Koranyi J, Alpsten M, Bosaeus I, Bengtsson B, et al. A prospective study of 5 years of GH replacement therapy in GH-deficient adults: sustained effects on body composition, bone mass, and metabolic indices. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:4657-65.
6. Gibney J, Wallace JD, Spinks T, Schnorr L, Ranicar A, Cuneo RC, et al. The effects of 10 years of recombinant human growth hormone (GH) in adult GH-deficient patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:2596-602.
7. Knoepfelmacher M, on behalf of Nordireg Study Group 2000. Growth hormone deficiency in adults: a compar-

ison between treated and untreated patients. **Abstract Book of 11th International Congress of Endocrinology**, Sydney-Australia, 2000. p.206.

8. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985;28:412-9.
9. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of adults with growth hormone deficiency: summary statement of the Growth Hormone Research Society Workshop on Adult Growth Hormone Deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:379-81.
10. Hoffman DM, Nguyen TV, O'Sullivan AJ, Baxter RC, Ho KK. Diagnosis of growth hormone deficiency in adults. *Lancet* 1994;344:482-3.
11. Lissett CA, Thompson EG, Rahim A, Brennan BM, Shalet SM. How many tests are required to diagnose growth hormone (GH) deficiency in adults? *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999;51:551-7.
12. Toogood AA, Beardwell CG, Shalet SM. The severity of growth hormone deficiency in adults with pituitary disease is related to the degree of hypopituitarism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994;41:511-6.
13. Fisker S, Jorgensen JO, Vahl N, Orskov H, Christiansen JS. Impact of gender and androgen status on IGF-1 levels in normal and GH-deficient adults. *Eur J Endocrinol* 1999;141:601-8.
14. Jorgensen JO, Vahl N, Hansen TB, Skjaerbaek C, Fisker S, Orskov H, et al. Determinants of serum insulin-like growth factor I in growth hormone deficient adults as compared to healthy subjects. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998;48:479-86.
15. Marzullo P, Di Somma C, Pratt KL, Khosravi J, Diamandis A, Lombardi G, et al. Usefulness of different biochemical markers of the insulin-like growth factor (IGF) family in diagnosing growth hormone excess and deficiency in adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:3001-8.
16. Svensson J, Johannsson G, Bengtsson BA. Insulin-like growth factor-I in growth hormone-deficient adults: relationship to population-based normal values, body composition and insulin tolerance test. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997;46:579-86.
17. Attanasio AF, Lamberts SW, Matranga AM, Birkett MA, Bates PC, Valk NK, et al. Adult growth hormone (GH)-deficient patients demonstrate heterogeneity between childhood onset and adult onset before and during human GH treatment. Adult Growth Hormone Deficiency Study Group. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:82-8.
18. Koranyi J, Svensson J, Gotherstrom G, Sunnerhagen KS, Bengtsson B, Johannsson G. Baseline characteristics and the effects of five years of GH replacement therapy in adults with GH deficiency of childhood or adulthood onset: a comparative, prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:4693-9.
19. Lissett CA, Murray RD, Shalet SM. Timing of onset of growth hormone deficiency is a major influence on insulin-like growth factor I status in adult life. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002;57:35-40.
20. Hartman ML, Crowe BJ, Biller BM, Ho KK, Clemmons DR, Chipman JJ. Which patients do not require a GH stimu-

- lation test for the diagnosis of adult GH deficiency? *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:477-85.
21. Cuneo RC, Salomon F, Watts GF, Hesp R, Sonksen PH. Growth hormone treatment improves serum lipids and lipoproteins in adults with growth hormone deficiency. *Metabolism* 1993;42:1519-23.
 22. Colao A, Cerbone G, Pivonello R, Aimaretti G, Loche S, Di Somma C, et al. The growth hormone (GH) response to the arginine plus GH-releasing hormone test is correlated to the severity of lipid profile abnormalities in adult patients with GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:1277-82.
 23. Vahl N, Klausen I, Christiansen JS, Jorgensen JO. Growth hormone (GH) status is an independent determinant of serum levels of cholesterol and triglycerides in healthy adults. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999;51:309-16.
 24. Johannsson G, Bengtsson BA. Growth hormone and the metabolic syndrome. *J Endocrinol Invest* 1999;22 (Suppl):41-6.
 25. Bengtsson BA, Johannsson G, Shalet SM, Simpson H, Sonken PH. Treatment of growth hormone deficiency in adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:933-42.
 26. Nolte W, Radisch C, Armstrong VW, Hufner M, von zur MA. The effect of recombinant human GH replacement therapy on lipoprotein (a) and other lipid parameters in adults with acquired GH deficiency: results of a double-blind and placebo-controlled trial. *Eur J Endocrinol* 1997;137:459-66.
 27. O'Neal DN, Hew FL, Best JD, Alford F. The effect of 24 months recombinant human growth hormone (rh-GH) on LDL cholesterol, triglyceride-rich lipoproteins and apo [a] in hypopituitary adults previously treated with conventional replacement therapy. *Growth Horm IGF Res* 1999;9:165-73.
 28. Murray RD, Wieringa GE, Lissett CA, Darzy KH, Smethurst LE, Shalet SM. Low-dose GH replacement improves the adverse lipid profile associated with the adult GH deficiency syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002;56:525-32.
 29. Angelin B, Rudling M, Olivecrona H, Ericsson S. Effects of growth hormone on low-density lipoprotein metabolism. *Acta Paediatr Suppl* 1992;383:67-8.
 30. Christ ER, Cummings MH, Albany E, Umpleby AM, Lumb PJ, Wierzbicki AS, et al. Effects of growth hormone (GH) replacement therapy on very low density lipoprotein apolipoprotein B100 kinetics in patients with adult GH deficiency: a stable isotope study. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:307-16.
 31. Leese GP, Wallymahmed M, Wieringa G, VanHeyningen C, MacFarlane IA. Apo E phenotype and changes in serum lipids in adult patients during growth hormone replacement. *Eur J Endocrinol* 1999;140:174-9.
 32. Fowelin J, Attvall S, von Schenck H, Smith U, Lager I. Characterization of the insulin-antagonistic effect of growth hormone in man. *Diabetologia* 1991;34:500-6.
 33. Moller N, Butler PC, Antsiferov MA, Alberti KG. Effects of growth hormone on insulin sensitivity and forearm metabolism in normal man. *Diabetologia* 1989;32:105-10.
 34. Kamarudin N, Hew FL, Christopher M, Alford J, Rantza C, Ward G, et al. Insulin secretion in growth hormone-deficient adults: effects of 24 months' therapy and five days' acute withdrawal of recombinant human growth hormone. *Metabolism* 1999;48:1387-96.
 35. O'Neal DN, Kalfas A, Dunning PL, Christopher MJ, Sawyer SD, Ward GM, et al. The effect of 3 months of recombinant human growth hormone (GH) therapy on insulin and glucose-mediated glucose disposal and insulin secretion in GH-deficient adults: a minimal model analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:975-83.
 36. Weaver JU, Monson JP, Noonan K, John WG, Edwards A, Evans KA, et al. The effect of low dose recombinant human growth hormone replacement on regional fat distribution, insulin sensitivity, and cardiovascular risk factors in hypopituitary adults. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:153-9.
 37. Hwu CM, Kwok CF, Lai TY, Shih KC, Lee TS, Hsiao LC, et al. Growth hormone (GH) replacement reduces total body fat and normalizes insulin sensitivity in GH-deficient adults: a report of one-year clinical experience. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:3285-92.
 38. Jorgensen JO, Thuesen L, Muller J, Ovesen P, Skakkebaek NE, Christiansen JS. Three years of growth hormone treatment in growth hormone-deficient adults: near normalization of body composition and physical performance. *Eur J Endocrinol* 1994;130:224-8.
 39. Al Shoumer KA, Gray R, Anyaoku V, Hughes C, Beshyah S, Richmond W, et al. Effects of four years' treatment with biosynthetic human growth hormone (GH) on glucose homeostasis, insulin secretion and lipid metabolism in GH-deficient adults. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998;48:795-802.
 40. Christopher M, Hew FL, Oakley M, Rantza C, Alford F. Defects of insulin action and skeletal muscle glucose metabolism in growth hormone-deficient adults persist after 24 months of recombinant human growth hormone therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:1668-81.
 41. Knoepfelmacher M, Jallad RS, Liberman B. Absence of effects of long-term growth hormone replacement therapy on insulin sensitivity in adults with growth hormone deficiency of childhood-onset (GHDA-CO). *Growth Horm IGF Res* (in press).
 42. Yuen K, Cook D, Ong K, Chatelain P, Fryklund L, Gluckman P, et al. The metabolic effects of short-term administration of physiological versus high doses of GH therapy in GH deficient adults. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002;57:333-41.
 43. Finkenstedt G, Gasser RW, Hofle G, Walfah C, Fridrich L. Effects of growth hormone (GH) replacement on bone metabolism and mineral density in adult onset of GH deficiency: results of a double-blind placebo-controlled study with open follow-up. *Eur J Endocrinol* 1997;136:282-9.
 44. Hulthen L, Bengtsson BA, Sunnerhagen KS, Hallberg L, Grimby G, Johannsson G. GH is needed for the maturation of muscle mass and strength in adolescents. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:4765-70.
 45. Russell-Aulet M, Shapiro B, Jaffe CA, Gross MD, Barkan AL. Peak bone mass in young healthy men is correlated with the magnitude of endogenous growth hormone secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:3463-8.
 46. Gamero P, Sornay-Rendu E, Delmas PD. Low serum IGF-1 and occurrence of osteoporotic fractures in postmenopausal women. *Lancet* 2000;355:898-9.

47. Rosen T, Hansson T, Granhed H, Szucs J, Bengtsson BA. Reduced bone mineral content in adult patients with growth hormone deficiency. **Acta Endocrinol (Copenh)** 1993;129:201-6.
48. Rosen T, Wilhelmsen L, Landin-Wilhelmsen K, Lappas G, Bengtsson BA. Increased fracture frequency in adult patients with hypopituitarism and GH deficiency. **Eur J Endocrinol** 1997;137:240-5.
49. Bollerslev J, Moller J, Thomas S, Djosealand O, Christiansen JS. Dose-dependent effects of recombinant human growth hormone on biochemical markers of bone and collagen metabolism in adult growth hormone deficiency. **Eur J Endocrinol** 1996;135:666-71.
50. Janssen YJ, Hamdy NA, Frolich M, Roelfsema F. Skeletal effects of two years of treatment with low physiological doses of recombinant human growth hormone (GH) in patients with adult-onset GH deficiency. **J Clin Endocrinol Metab** 1998;83:2143-8.
51. Kann P, Piepkorn B, Schehler B, Andreas J, Lotz J, Prellwitz W, et al. Effect of long-term treatment with GH on bone metabolism, bone mineral density and bone elasticity in GH-deficient adults. **Clin Endocrinol (Oxf)** 1998;48:561-8.
52. Rahim A, Holmes SJ, Adams JE, Shalet SM. Long-term change in the bone mineral density of adults with adult onset growth hormone (GH) deficiency in response to short or long-term GH replacement therapy. **Clin Endocrinol (Oxf)** 1998;48:463-9.
53. Rodriguez-Arnan J, James I, Jabbar A, Trainer PJ, Perrett D, Besser GM, et al. Serum collagen crosslinks as markers of bone turn-over during GH replacement therapy in growth hormone deficient adults. **Clin Endocrinol (Oxf)** 1998;48:455-62.
54. Valimaki MJ, Salmela PI, Salmi J, Viikari J, Kataja M, Turunen H, et al. Effects of 42 months of GH treatment on bone mineral density and bone turnover in GH-deficient adults. **Eur J Endocrinol** 1999;140:545-54.
55. Jorgensen JO, Moller J, Laursen T, Orskov H, Christiansen JS, Weeke J. Growth hormone administration stimulates energy expenditure and extrathyroidal conversion of thyroxine to triiodothyronine in a dose-dependent manner and suppresses circadian thyrotrophin levels: studies in GH-deficient adults. **Clin Endocrinol (Oxf)** 1994;41:609-14.
56. Wyatt DT, Gesundheit N, Sherman B. Changes in thyroid hormone levels during growth hormone therapy in initially euthyroid patients: lack of need for thyroxine supplementation. **J Clin Endocrinol Metab** 1998;83:3493-7.
57. Murray RD, Howell SJ, Lissett CA, Shalet SM. Pre-treatment IGF-1 level is the major determinant of GH dosage in adult GH deficiency. **Clin Endocrinol (Oxf)** 2000;52:537-42.
58. Johannsson G, Bengtsson BA. Influence of gender and gonadal steroids on responsiveness to growth hormone replacement therapy in adults with growth hormone deficiency. **Growth Horm IGF Res** 1998;8(Suppl B):69-75.
59. Johannsson G, Rosen T, Bengtsson BA. Individualized dose titration of growth hormone (GH) during GH replacement in hypopituitary adults. **Clin Endocrinol (Oxf)** 1997;47:571-81.
60. Cuneo RC, Judd S, Wallace JD, Perry-Keene D, Burger H, Lim-Tio S, et al. The Australian Multicenter Trial of Growth Hormone (GH) Treatment in GH-Deficient Adults. **J Clin Endocrinol Metab** 1998;83:107-16.
61. Burman P, Johansson AG, Siegbahn A, Vessby B, Karlsson FA. Growth hormone (GH)-deficient men are more responsive to GH replacement therapy than women. **J Clin Endocrinol Metab** 1997;82:550-5.
62. Bengtsson BA, Abs R, Bennmarker H, Monson JP, Feldt-Rasmussen U, Hernberg-Stahl E, et al. The effects of treatment and the individual responsiveness to growth hormone (GH) replacement therapy in 665 GH-deficient adults. KIMS Study Group and the KIMS International Board. **J Clin Endocrinol Metab** 1999;84:3929-35.
63. van den BG, Veldhuis JD, Frolich M, Roelfsema F. An amplitude-specific divergence in the pulsatile mode of growth hormone (GH) secretion underlies the gender difference in mean GH concentrations in men and premenopausal women. **J Clin Endocrinol Metab** 1996;81:2460-7.
64. Kelly JJ, Rajkovic IA, O'Sullivan AJ, Sernia C, Ho KK. Effects of different oral estrogen formulations on insulin-like growth factor-I, growth hormone and growth hormone binding protein in post-menopausal women. **Clin Endocrinol (Oxf)** 1993;39:561-7.
65. Duursma SA, Bijlsma JW, Van Paassen HC, Buul-Offers SC, Skottner-Lundin A. Changes in serum somatomedin and growth hormone concentrations after 3 weeks estrogen substitution in post-menopausal women; a pilot study. **Acta Endocrinol (Copenh)** 1984;106:527-31.
66. Iranmanesh A, Lizarralde G, Veldhuis JD. Age and relative adiposity are specific negative determinants of the frequency and amplitude of growth hormone (GH) secretory bursts and the half-life of endogenous GH in healthy men. **J Clin Endocrinol Metab** 1991;73:1081-8.
67. Drake WM, Howell SJ, Monson JP, Shalet SM. Optimizing GH therapy in adults and children. **Endocr Rev** 2001;22:425-50.
68. Conceição FL, Fisker S, Vahl N, Hansen TK, Jorgensen JO, Christiansen JS. Growth hormone treatment in adults: is there a true gender difference? **Growth Horm IGF Res** 2001;11(Suppl A):S43-S48.
69. Janssen YJ, Frolich M, Roelfsema F. A low starting dose of genotropin in growth hormone-deficient adults. **J Clin Endocrinol Metab** 1997;82:129-35.
70. Holmes SJ, Shalet SM. Which adults develop side effects of growth hormone replacement? **Clin Endocrinol (Oxf)** 1995;43:143-9.
71. Rosen T, Wren L, Wilhelmsen L, Wiklund I, Bengtsson BA. Decreased psychological well-being in adult patients with growth hormone deficiency. **Clin Endocrinol (Oxf)** 1994;40:111-6.
72. Murray RD, Skillicorn CJ, Howell SJ, Lissett CA, Rahim A, Smethurst LE, et al. Influences on quality of life in GH deficient adults and their effect on response to treatment. **Clin Endocrinol (Oxf)** 1999;51:565-73.

Endereço para correspondência:

Mário Vaisman
Rua General Venâncio Flores 368, apto. 302
22441-090 Rio de Janeiro, RJ
e.mail: vaisman@hucff.ufrj.br