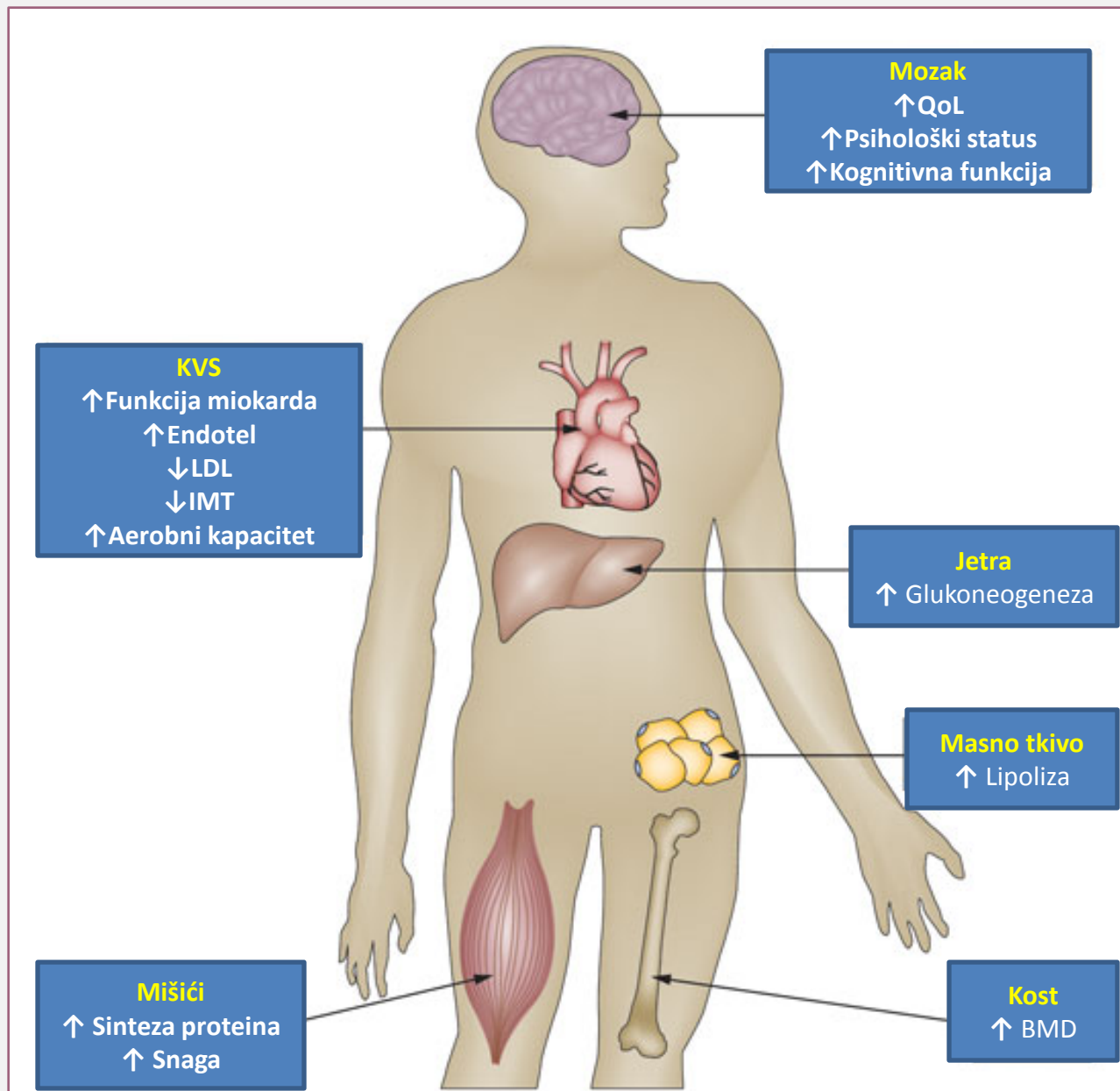


ZNAČAJ TERAPIJE HORMONOM RASTA KOD ODRASLIH

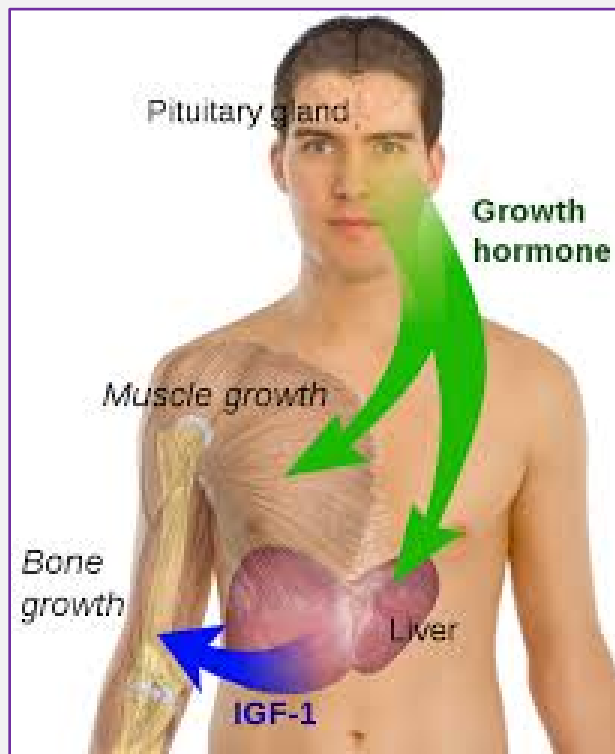
Prof. dr Mirjana Doknić

Klinika za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, KCS
Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

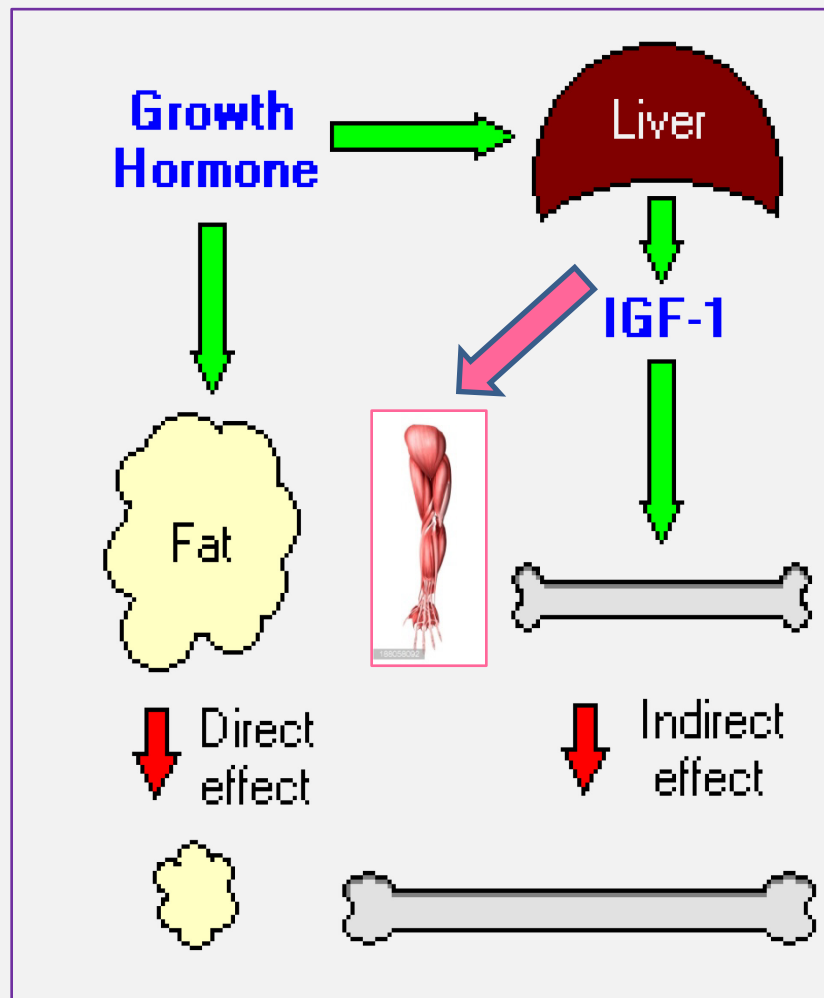
EFEKTI HORMONA RASTA KOD ODRASLIH



Hormon rasta (HR) - **anabolik i lipolitik**



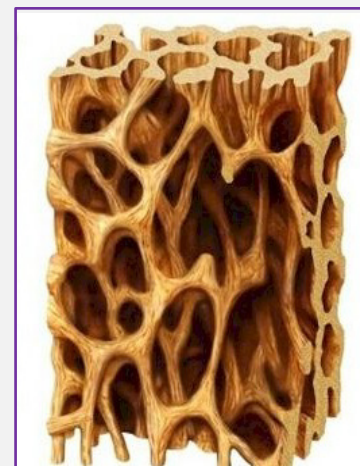
REDUKCIJA MASTI



Klinička slika nedostatka HR kod odraslih

-suptilna, slična starenju-

- Povećani depo masnog tkiva
- Ubrzana aterogeneza
- Smanjena mišićna masa
- Smanjena gustina kostiju
- Smanjen fizički kapacitet
- Loš kvalitet života (QoL)



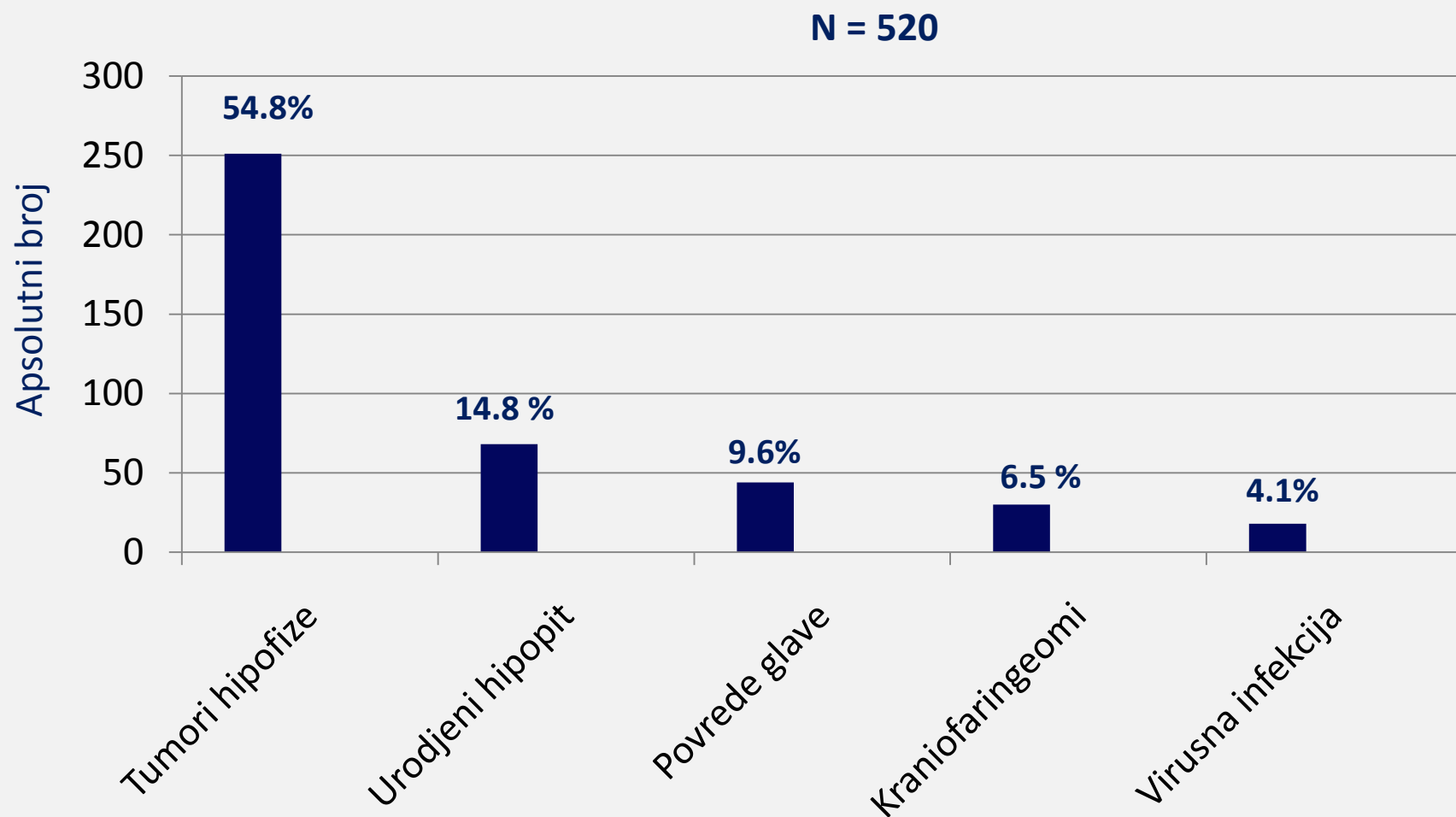
osteoporoza

Koga testirati za deficit HR?

- Deficit HR u detinjstvu
- Tumori hipofize/hipotalamusa
- Zračenje endokranijuma
- Trauma glave
- Vaskularno oštećenje mozga
- Nejasna osteopenija



Etiologija deficita hormona rasta kod odraslih



Tranzicioni period života (TP)

- Počinje u kasnom pubertetu i završava se potpunim fizičkim i psihosocijalnim sazrevanjem u odraslu jedinku
- Traje 6-7 godina nakon završetka rasta (15-25)

Prikaz pacijenta 1

- Mladić, 18 godina, upućen od pedijatra
- TT 57kg, TV 172cm, BMI 19,5kg/cm²
- Izostanak puberteta
- Rtg šake- zrelost kostiju 13 godina
- Na HR od 15. godine (1,3mg) i tiroksinu

Prikaz pacijenta 1

- Rođen prevremeno iz I trudnoće (2kg, 42cm), bio u inkubatoru
- Detinjstvo-sitnije gradje, niži i mršaviji od vršnjaka
- U 15.godini odlazi pedijatru-
nizak rast, bez puberteta

Prikaz pacijenta 1

Evaluacija kod pedijatra- 15 godina

ITT- „Insulin tolerans test“

Vreme (min)	-30	0	15	30	45	60	90	120
Glikemija (mmol/l)	4.8	4.5	2.7	1.6	3.3	3.8	4.2	4.3
Kortizol (nmol/l)	120	178				65		38
HR (mU/l)	1	1		1		1	1	1

- Nizak Ft4, kortizol i HR
- Započeta supstitucija **hormonom rasta** i tiroksinom

Prikaz pacijenta 1

- 18 godina, TV – 172cm

- Hormonske analize:

FT4 (pmol/l)	TSH (mU/l)	Kortizol (nmol/l)	Testost (nmoll/l)	IGF 1 (ng/ml)	FSH (mU/l)	LH (mU/l)	PRL (mU/l)
10.2	3.4	29	0.02	213	1.0	0.5	160

- Nastavljena terapija: HR (0.6mg) i tiroksin
- Započeta supstitucija: hidrokortizon i testosteron
- Praćenje tokom 8 godina (18-26 god.)

Prikaz pacijenta 1

MR: Hipoplazija hipofize i presek hipof.peteljke

Dg: Kongenitalni hipopituitarizam



Prikaz pacijenta 1

8 godina terapije sa HR-povećanje mase kostiju

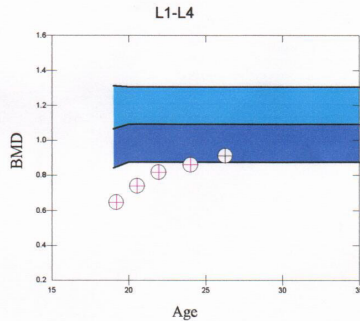
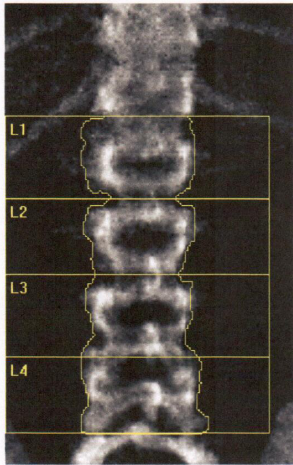
Institut za endokrinologiju
Klinicki Centar Srbije
Dr. Subotica 13, Beograd

Sex: Male
Ethnicity: White

Height: 182.0 cm
Weight: 76.0 kg
Age: 26

Scan Information:

Scan Date: 29 July 2015 ID: A07291503
Scan Type: x Lumbar Spine
Analysis: 29 July 2015 11:06 Version 12.7.4.2
Spine
Operator: MLS
Model: Discovery W (S/N 82874)
Comment:



DXA Results Summary: L1-L4

T-score vs. White Male; Z-score vs. White Male. Source: BMDCS/Hologic

Scan Date	Age	BMD (g/cm ²)	T-score	BMD Change vs Baseline	BMD Change vs Previous
29.07.2015	26	0.912		41.0%#	6.0%*
24.04.2013	24	0.860		33.0%#	5.2%#
30.03.2011	21	0.817		26.4%*	10.7%*
04.11.2009	20	0.739		14.3%*	14.3%*
25.06.2008	19	0.646			

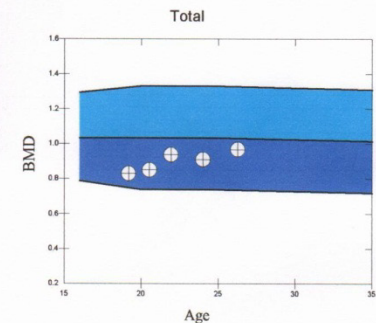
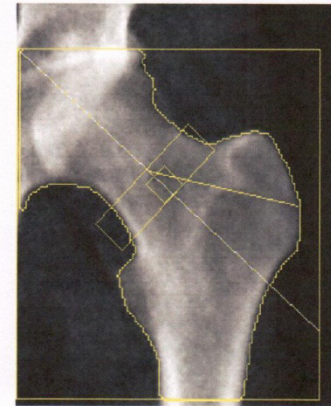
Institut za endokrinologiju
Klinicki Centar Srbije
Dr. Subotica 13, Beograd

Sex: Male
Ethnicity: White

Height: 182.0 cm
Weight: 76.0 kg
Age: 26

Scan Information:

Scan Date: 29 July 2015 ID: A07291504
Scan Type: x Left Hip
Analysis: 29 July 2015 11:09 Version 12.7.4.2
Hip
Operator: MLS
Model: Discovery W (S/N 82874)
Comment:



DXA Results Summary:

T-score vs. White Male; Z-score vs. White Male. Source: BMDCS/NHANES

Scan Date	Age	BMD (g/cm ²)	T-score	BMD Change vs Baseline	BMD Change vs Previous
29.07.2015	26	0.967		16.7%#	6.4%*
24.04.2013	24	0.909		9.7%#	-2.9%#
30.03.2011	21	0.936		13.0%*	10.2%*
04.11.2009	20	0.849		2.5%	
25.06.2008	19	0.829			

BMD kičma -povećanje 41%
Z sc -4.0..... -1.6

BMD kuk – povećanje 17 %
Z sc -2.4.... -1.1

Prikaz pacijenta 1

Poboljšanje telesnog sastava na HR u tranziciji

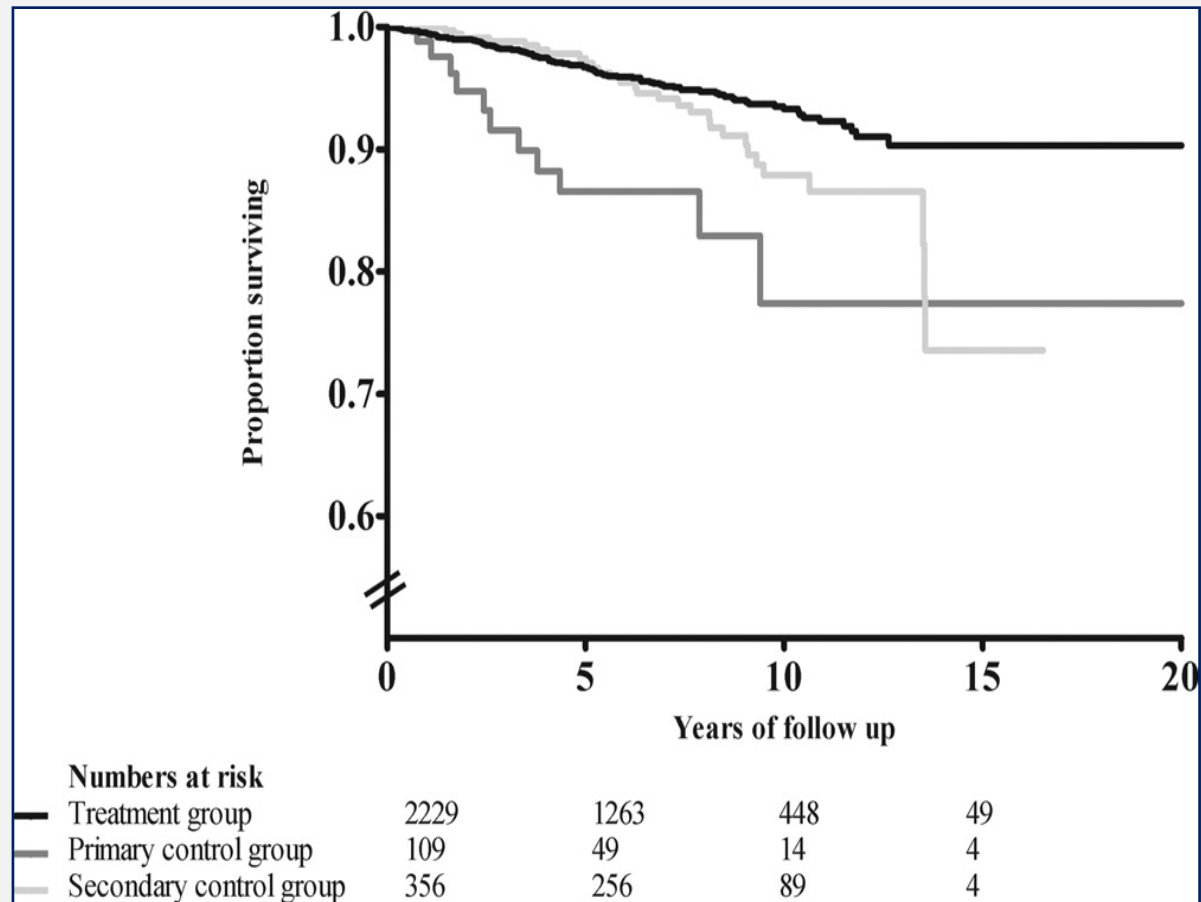
DXA	18 god	20 god	22 god	26 god
TT (kg)	65	71	76	76
TV (cm)	172	180	180	182
BMI (kg/m ²)	20.5	22.0	21.0	23.0
% Masti	28.2	25.1	25.6	28.7
Mišićna masa (kg)	43.4	49	52.4	51,2
Masna masa (kg)	28.2	17.1	18.9	21.8
Masa skeleta (kg)	1.8	2.2	2.4	2.75

Zadaci primene HR kod odraslih

- Zašto se leči deficit HR?
- Kada započeti lečenje?
- Efikasnost terapije HR?
- Koji su rizici terapije HR?



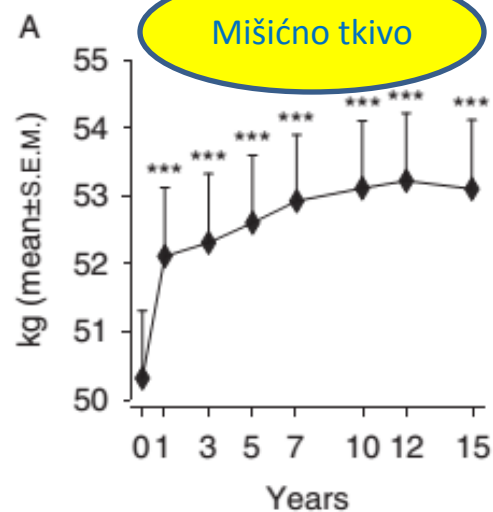
Nadoknada HR smanjuje stopu mortaliteta



ZAŠTO HR u odraslom dobu ?

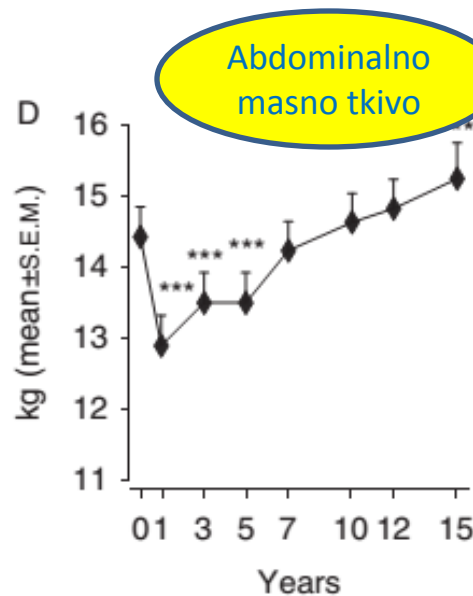
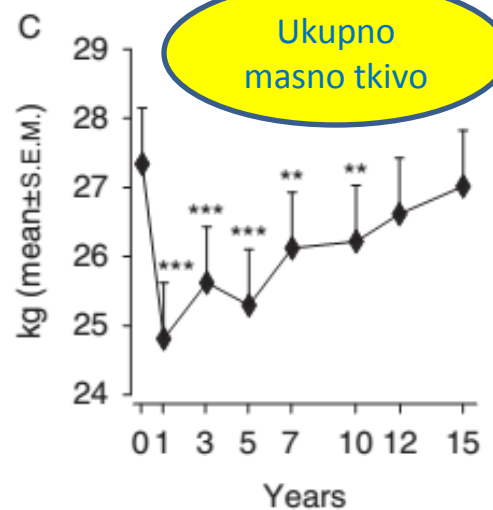
- Telesni sastav
- Gustina kostiju („peak bone mass“)
- KVS rizik (lipidni profil, funkcija srca, fizička snaga)
- Kvalitet života

Telesni sastav i terapija hormonom rasta-15 godina praćenja



Mišićna masa ↑ 2-5kg

Masna masa ↓ 4-6kg



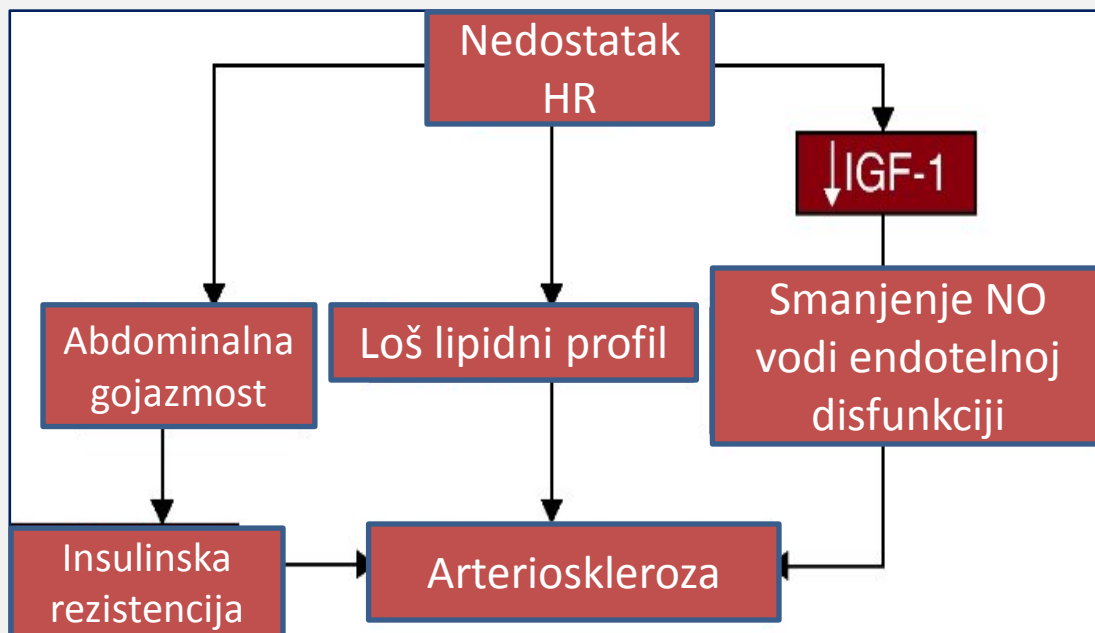
15 godina terapije HR:

- normalizovani lipidi
- HbA1c poboljšanje

Nedostatak HR povećava KVS rizik

Metabolički sindrom je 2x češći kod deficita hormona rasta u odnosu na opštu populaciju

- Gojaznost-abdominalna
- Insul. rezistencija ↑
- Dislipidemija
- HTA
- ↑ CPR, homocistein
- Hiperkoagulabil.
- ↑ IMT
- Ateroskleroza
- Infarkt miokarda

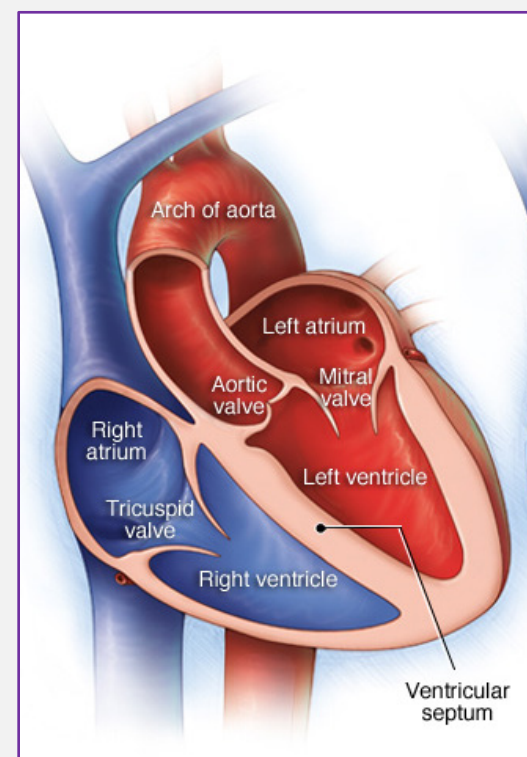


Rhee et al., Rev Exp Cardiol, 2011

Efekat deficita HR na srce

- ↓ masa LV
- ↓ dijametar LV
- ↓ dijasolno punjenje
- ↓ udarni volumen u naporu
- ↓ EF %
- ↓ fizičke snage

„Hipokinetički sy“

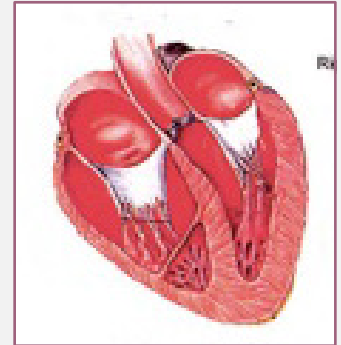


Supstitucija hormonom rasta

- REVERZIBILAN efekat na KVS poremećaje-

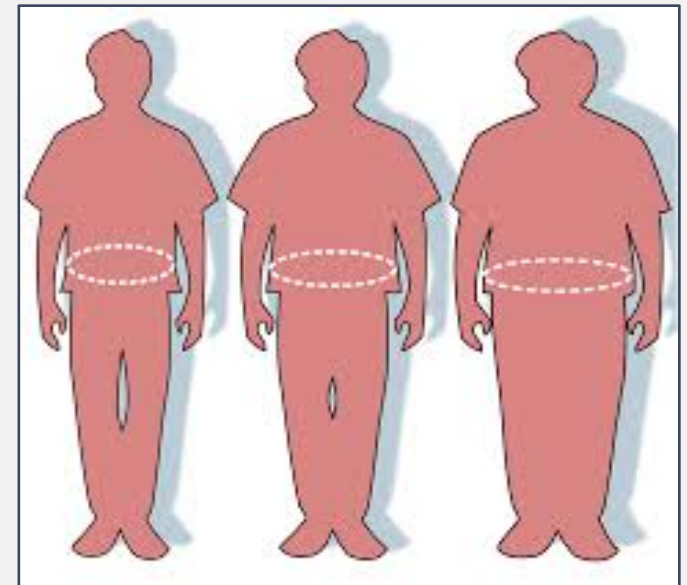
- **Direktan efekat :**

- ↑ LV masa i EF
- ↓ TA i vaskularni tonus
- povoljan efekat na endotelijalne ćelije,
i glatke mišiće k.sudova
- ↓ markeri inflamacije (CRP)



- **Indirektan efekat:**

- ↓ Insulinska rezistencija
- ↓ abdominalna gojaznost
 - poboljšanje telesnog sastava
 - ↓ masna masa (4-6kg)
 - ↑ mišićna masa (2-5kg)
 - poboljšanje lipidnog profila
 - ↓ holesterola i LDL holesterola
- ↑ O₂ max
- ↑ fizičkog napora



Deficit HR – loš QoL

- ↓ socijalizacija
- ↓ samopouzdanje
- ↓ pamćenje
- ↓ energija, motivacija
- ↑ depresija
- ↑ nesanica

- **Primena HR**



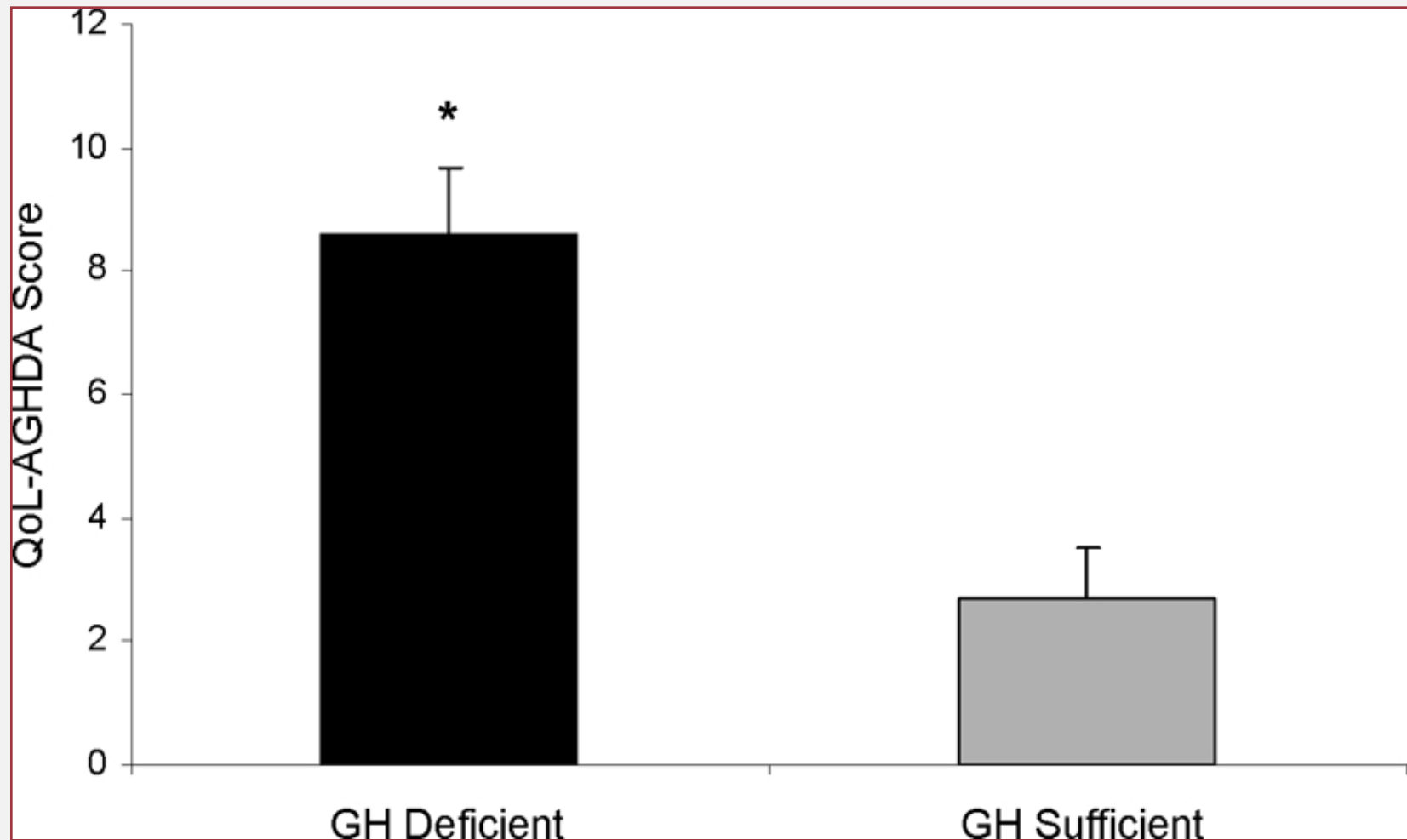
poboljšanje QoL

- HR efekat na mozak:
 - direktan
 - indirektan na telesni sastav, metabolizam, KVS sistem



Kvalitet života (QoL) bez HR je loš

↓ socijalizacija, ↓ samopouzdanje, ↓ pamćenje, ↑ depresija



Koga retestirati?

-Pacijente koji su lečeni tokom detinjstva
hormonom rasta

-Pacijente koji su u bilo kom životnom
dobu imali tumor ili zračenje glave, povrede
glave i sistemske bolesti

Kada retestirati?

- U bilo kom životnom dobu kada posumnjamo da pacijent ima probleme sa hipofizom
- Retestiranje u tranziciji se vrši kada se završi rast

Kako retestirati ?

1. IGF₁- *screening* parametar za deficit HR
2. Test insulinske tolerancije - ITT
„ zlatni standard“
 - HR <3.0 µg/l, težak deficit kod odraslih
 - HR <5.0 µg/l, period tranzicije
3. Glukagonski test
 - HR <3.0 µg/l, težak deficit kod odraslih
 - HR <5.0 µg/l, period tranzicije
4. Ako postoji deficit svih hormona adenohipofize, za dg. nedostatka HR je dovoljan imati nizak IGF1

Koju dozu HR primeniti u odraslom dobu i tranziciji ?

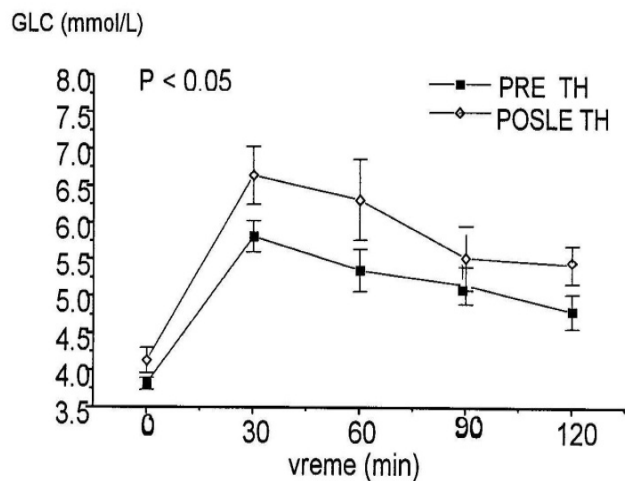
- 0,2-1,6 mg/dan s.c. uveče, veća za žene
- Titrira se individualno prema IGF 1 i kliničkom odgovoru

Doza hormona rasta

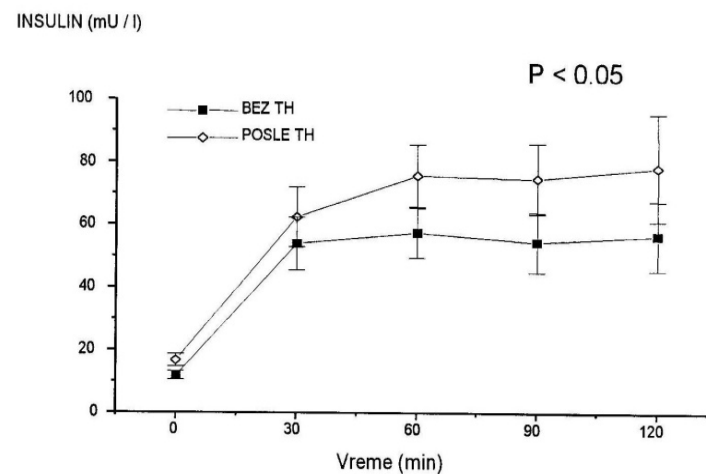
Inicijalna doza:		
- Starost pacijenta	30-60 godina	0.2-0.3 mg/dan s.c.
	<30 godina	0.4-0.5 mg/dan s.c
	>60 godina	0.1-0.2 mg/dan s.c
Doza titracije:		Bazira se prema kliničkom i biohemijskom odgovoru
Vreme primene:		Veče
Doza održavanja:		Retko prelazi 1 mg/dan kod osoba >35 god.
-Pol		
	žene	0.4 mg/dan s.c.
	muškarci	0.3 mg /dan s.c.
Ciljna koncentracija IGF-I:		U normalnom opsegu za pol i godine

Koji su rizici terapije sa HR?

Grafikon 2. GLIKEMIJE TOKOM OGTT-a PRE I POSLE SUPSTITUCIJE SA HR



Grafikon 3. INSULINEMIJE TOKOM OGTT-a PRE I POSLE SUPSTITUCIJE SA HR



Glikemija raste tokom prvih meseci terapije hormonom rasta, potom se vraća na bazne vrednosti

Rizik od razvoja DM blago povećan
(dugotrajno praćenje na 10 000 pac.)

- Pacijenti koji razvijaju DM su stariji, ↑BMI, ↑trigliceridi, ↑TA, ↓HDL

Incidenca DM kod lečenih sa HR
2,6/100 pacijenata/godišnje

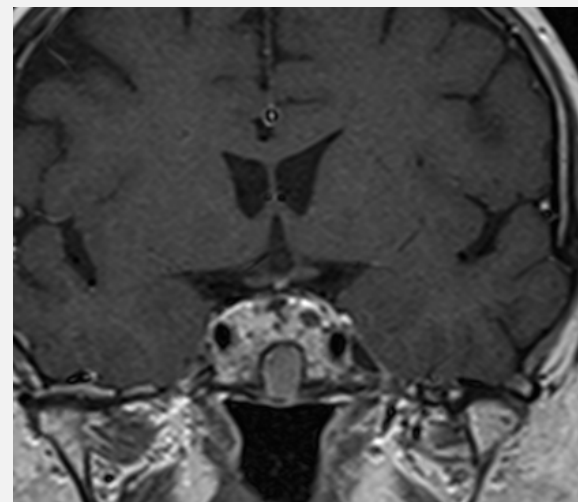
Rizik od karcinoma i recidiva tumora na terapiji HR

- NA TERAPIJI HORMONOM RASTA **NEMA RIZIKA OD PORASTA TUMORSKOG OSTATKA** KOD ODRASLIH
- DUGOTRAJNA SUPSTITUCIJA HORMONOM RASTA **NE NOSI POVEĆAN RIZIK OD KARCINOMA** KOD ODRASLIH
- AKO JE PACIJENT VEĆ LEČEN OD KARCINOMA, **SAČEKATI NAJMANJE DVE GODINE OD REMISIJE BOLESTI** SA PRIMENOM HORMONA RASTA

Prikaz pacijenta 2

Ž, 66 god, kompletan hipopituitarizam, **nelečen sa HR**

- TV 130 cm, TT 46kg, BMI 27,2 kg/m²
- MR: Hipoplazija hipofize, presek hipofizne peteljke
- Hiperlipidemija



Hormon	Vrednost
FT4 (pmol/l)	2,0
TSH (mU/l)	4,2
FSH (mU/l)	1,9
LH (mU/l)	1,7
Kortizol (nmol/l)	44,0
IGF 1 (ng/ml)	<25
OGTT glikemija (mmol/l)	5,2..8,2..10,1...7,7..7,3
OGTT insulin (mU/l)	47,8...91,6...154,7...67,3...63,4

Prikaz pacijenta 2

Hormonske analize- kompletan hipopituitarizam

Hormon	Vrednost
FT4 (pmol/l)	2,0
TSH (mU/l)	4,2
FSH (mU/l)	1,9
LH (mU/l)	1,7
Kortizol (nmol/l)	44,0
IGF 1 (ng/ml)	<25
OGTT glikemija (mmol/l)	5,2..8,2..10,1...7,7..7,3
OGTT insulin (mU/l)	47,8...91,6...154,7...67,3...63,4

Prikaz pacijenta 2

Gustina kostiju snižena

Masno tkivo povećano

Parametar	Vrednost
T score (kičma)	-3,4
T score (kuk)	-3,9
Mišićna masa (kg)	24,7
Masna masa (kg)	20,9
% Masti	44,9

Prilaz pacijenta 3

Deficit HR zbog tumora hipofize

- 2x operisan od ACTH sekretujućeg adenoma hipofize – M. Cushing (11. i 16.god.)
- Kompletan hipopituitarizam
- *Dobijao HR u detinjstvu*
- *Odbijao HR u odraslom dobu*

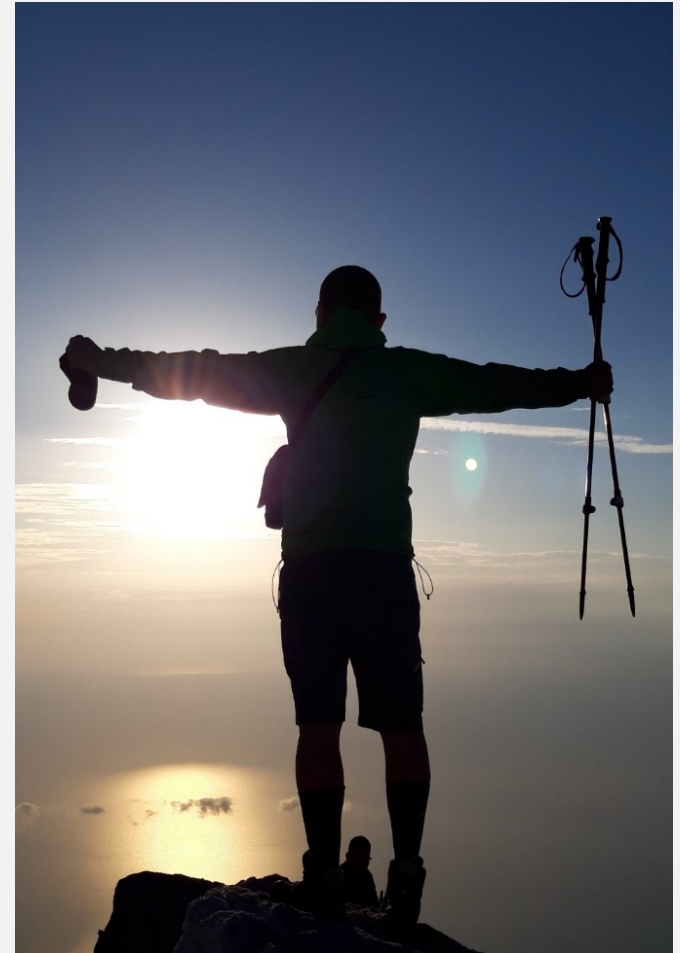
Adultna dob, 35 god.

- Osteoporoza ($T_{sc} = -3.0$)
- Telesni sastav: %fat= 37%
- Depresija
- AGHDA upitnik za QoL-18/25
- Supstitucija sa HR

	Pre HR	3 godine HR
IGF1 (ng/ml)	17	202
Holesterol (mmol/l)	7.8	5.6
LDL (mmol/l)	3.9	2.9
Trigliceridi (mmol/l)	2.0	1.6
Glikemija (mmol/l)	5.7	5.6
HbA1c (%)	5.6	5.4
Insulin(mU/l)	58	32
OK (cm)	98	95
OS (cm)	96	92
TA (mmHg)	130/90	110/70
TT (kg)	73	64
% Fat	37	27
DXA T sc kičma	-3.0	-2.5
AGHDA- QoL	18/25	5/25

Prikaz pacijenta 3

Efekti terapije hormonom rasta



Neželjeni efekti terapije HR su najčešće posledica retencije vode

- Edemi
- Artralgije
- Mijalgije
- Hipertenzija

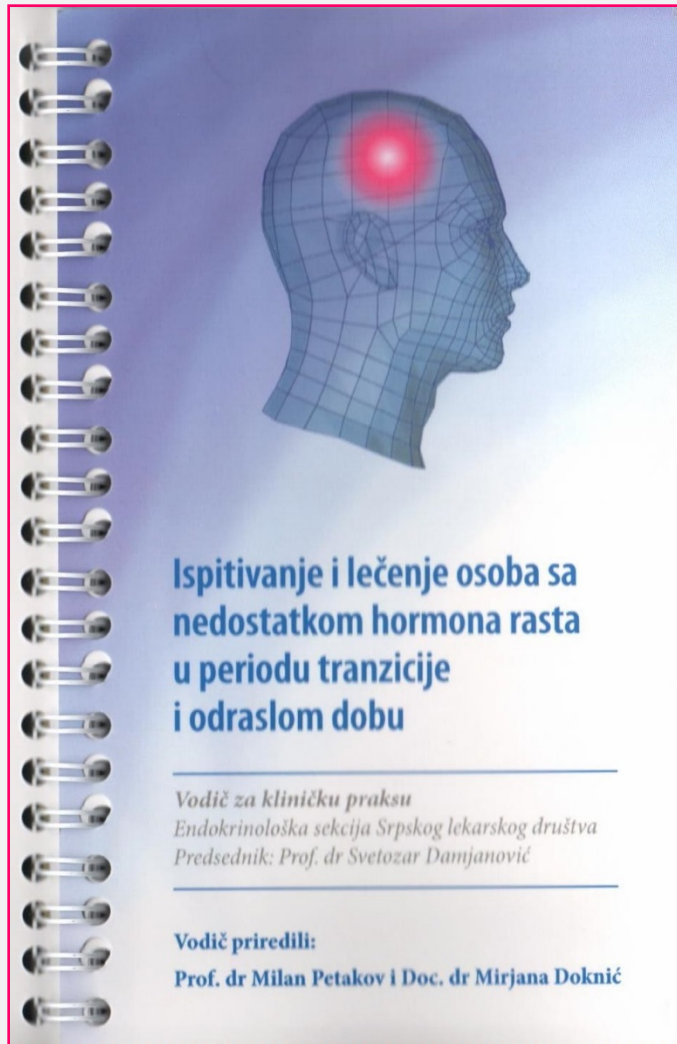
- FT4 sniženje
- Demaskiranje hipokortizma

Kontraindikacije za terapiju HR

- Aktivni malignitet
- Teška stanja nakon operacija srca ili abdomena
- Akutna resp. Insuf.
- Teška obolenja jetre, bubrega, psihe
- Benigna intrakranijalna hipertenzija
- Proliferativna dijabetična retinopatija
- Trudnoća
- Manifestan DM, povećan PSA

Vodič za dijagnozu i primenu HR kod odraslih i u tranziciji

Smernice za tranziciju pacijenata sa nedostatkom HR



- INFORMACIJE ZA PACIJENTA I NJEGOVE RODITELJE
- KLINIČKI PODACI O PACIJENTU PRE TRANSFERA - popunjava pedijatar
- KLINIČKI PODACI O PACIJENTU SA NAKON EVALUACIJE ENDOKRINOLOGA - popunjava adultni endokrinolog

Doknić i sar. Medicinski glasnik, 2018