

Yaşlanma Sürecinde Büyüme Hormonu: AntiAging'de Terapötik Potansiyeli

The Role of Growth Hormone in Aging and its Therapeutic Potential in the Elderly

Dr. Kürşad ÜNLÜHIZARCI^a

^aEndokrinoloji BD,
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi,
KAYSERİ

Yazışma Adresi/Correspondence:
Dr. Kürşad ÜNLÜHIZARCI
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Endokrinoloji BD, KAYSERİ
kursad@erciyes.edu.tr

ÖZET Büyüme hormonu (GH) ön hipofizden salgılanan, özellikle adolesan dönemde büyüme ve gelişme üzerinde son derece önemli olan ve yaşlanma ile düzeyi azalan bir hormondur. Bu fizyolojik azalmanın dışında hipofiz tümörleri ve onların tedavileri sırasında ve Sheehan sendromunda GH eksiklikleri görülebilir. GH eksikliği gösteren vakalardaki klinik bulguların (abdominal obezite, azalmış kas kitlesi, dislipidemi, vb) yaşlanma bulguları ile benzerlikler göstermesi GH tedavisinin yaşlanmaya bağlı etkileri önleyeceği fikrini doğurmuştur. Bununla birlikte sağlıklı erişkinlerde hipotalamus-hipofiz-GH aksını değerlendiren testler bu vakalarda mutlak bir GH eksikliği olmadığını göstermektedir. 2007 yılına kadar yapılan ve sağlıklı yaşlılarda yaşlanma üzerine GH etkisini inceleyen çalışmaların meta-analizi göstermiştir ki bu tarz bir tedavi vücut kompozisyonu ve yaşlanma belirtileri üzerine sınırlı bir etki göstermekte, buna karşılık ödem, artralji, karpal tünel sendromu gibi yan etkiler son derece fazla görülmektedir. Bugünkü bilimsel veriler GH'un yaşlanmaya karşı tedavi olarak kullanılmasını desteklememektedir.

Anahtar Kelimeler: Büyüme hormonu, yaşlanma

ABSTRACT Growth hormone (GH) is released from the anterior pituitary gland which has paramount importance for adolescent growth spurt and its secretion decreases with aging. Apart from this physiologic decline, GH deficiency may be seen in patients with pituitary tumors, during the treatment of pituitary tumors and in patients with Sheehan's syndrome. Some of the clinical manifestations of GH deficiency such as abdominal obesity, decreased lean mass, dyslipidemia etc, are similar to changes that occur with aging, suggesting that GH replacement therapy may ameliorate age related changes. However, evaluation of hypothalamo-pituitary-GH axis in healthy elderly individuals did not show an absolute GH deficiency. Meta-analyses, including studies carried out up to year 2007, investigating the effects of GH therapy in healthy elderly suggest minimal effect on body composition and limited effects on aging process while demonstrating side effects such as fluid retention, arthralgias, edema, carpal tunnel syndrome. Current scientific evidence does not recommend GH as an antiaging therapy.

Key Words: Growth hormone; aging

Türkiye Klinikleri J Med Sci 2008;28(Suppl):S79-S81

Büyüme hormonu (GH) ön hipofizden salgılanan, özellikle adolesan dönemde büyüme ve gelişme üzerinde son derece önemli olan ve yaşlanma ile düzeyi azalan bir hormondur. GH sekresyonu hipotalamik GHRH ve somatostatin yanında son yıllarda mideden izole edilen ghrelin adlı hormonun kontrolü altındadır. Yaşlanma ile görülen fizyolojik azalmanın dışında hipofiz tümörleri ve onların tedavileri sırasında GH eksiklikleri görülebilir.¹ Bir diğer önemli GH eksikliği nedeni de doğum sonu kanamaya bağlı olarak gelişen pospartum

hipofiz nekrozudur (Sheehan sendromu).² Son yıllarda özellikle metabolik etkileri ve hastanın psikolojik durumuna olan olumlu etkileri nedeniyle “erişkin GH eksikliği” de GH tedavi endikasyonları içerisinde yer almaktadır.³

GH eksikliği kendisini farklı yaşlarda farklı semptom ve bulgularla gösterir. Çocukluk çağında boy kısalığı, erişkinlerde abdominal obezite, azalmış kas kitlesi, azalmış ekstraselüler hacim, dislipidemi gibi bulguları vardır. Diğer ön hipofiz hormon eksikliklerine göre GH tedavisi uzun yıllar geri planda kalmış ancak son yıllarda GH tedavisinin olumlu metabolik ve kardiyovasküler etkilerinin gösterilmesi ile replasman tedavileri arasında yerini almıştır. Günümüzde GH tedavisinin endikasyonları çocukluk çağı GH eksikliği, kronik böbrek yetmezliği olan çocukların boy kısalığı, Turner sendromu ve erişkinlerde GH eksikliğidir.⁴ Herhangi bir organik nedenli GH eksikliği tedavisi sonucunda abdominal obezitede azalma, LDL kolesterolde azalma, endotel fonksiyonlarında düzelleme, kardiyovasküler mortalitede azalma gösterilmiştir.^{5,6}

GH eksikliği gösteren vakalardaki klinik bulguların (abdominal obezite, azalmış kas kitlesi, azalmış ekstraselüler volum, dislipidemi, vb) yaşlanma bulguları ile benzerlikler göstermesi GH tedavisinin yaşlanmaya karşı tedavi (antiaging ajan) olarak kullanılabilmesi fikrini doğurmuştur. Bununla birlikte sağlıklı erişkinlerde hipotalamus-hipofiz-GH aksını değerlendiren testler bu vakalarda mutlak bir GH eksikliği olmadığını, GH sekresyon frekanslarının korunduğunu ancak amplitudlerinin azaldığını, bu durumun da sağlıklı gençlerle karşılaştırıldığında “relatif GH eksikliği” tablosuna yol açtığını göstermektedir. Bugün için tam cevaplanamamış soru GH eksikliğin mi yaşlanmaya yol açtığı yoksa yaşlanma sonucu mu GH eksikliği durumunun ortaya çıktığıdır.

Rudman ve arkadaşlarının 1990 yılında yaşları 61-81 arasında 21 sağlıklı erkek ile yaptığı çalışma yaşlanmaya karşı GH tedavisi fikrinin ilk test edildiği çalışma olmuştur.⁷ 21 vakanın 12 tanesi 0.03 mg/kg-hafta GH tedavisi almışlar, diğer 9 vaka plasebo almıştır. 6 aylık tedavi sonunda serum IGF-1 düzeyi GH tedavisi alan grupta iki misline çıkmış, yağ doku %14 azalmış, yağsız doku %9 artmıştır ancak tedavinin sonlanmasından sonra bu etkiler geri dönmüştür. Munzer ve arkadaşları 65-88 yaşları arasında 110 sağlıklı erkek ve kadında GH tedavisinin özellikle viseral yağ dokusu üzerine etkilerini incelemişlerdir. 6 ay süre ile haftada 3 gün 20 µg/kg GH tedavisi ile plasebo etkisini karşılaştırmışlardır. Ka-

dınlarda bir değişiklik gözlenmez iken erkeklerde %15 oranında azalma tespit edilmiştir.⁸

Yaşlanma ile GH eksikliği ve bunun tedavisi amacıyla az sayıda çalışmada da GHRH'un 29 amino asidlik analogu (sermorelin) kullanılmıştır. Sermorelin, subcutan veya intravenöz yolla, tek veya çoklu enjeksiyonda kullanıldığında özellikle IGF-1 üzerine farklı etkileri olan bir tedavi şeklidir. Kısa süreli (2-6 hafta) uygulanan bu tedavilerde GH sekresyon frekansı değişmeden amplitüdü ve salgılanan GH miktarı artmakta, buna paralel olarak yaşlanmanın iskelet kası üzerine olan bazı etkilerini azaltmaktadır.^{9,10}

2007 yılına kadar yapılan ve sağlıklı yaşlılarda yaşlanma üzerine GH etkisini inceleyen meta-analizde 18 çalışmanın sonuçları değerlendirilmiştir¹¹. Randomize, kontrollü çalışmaların alındığı bu meta-analizde sadece 220 vaka buldukları çalışmalarını tamamlayabilmiştir. Çalışmaya katılanların ortalama yaşları 69, VKİ'leri ise 28 kg/m²'dir. Tedavi süreleri her çalışmada farklı olmakla birlikte ortalama 27 haftadır. Bu vakaların ortalama yağ dokusu 2.1 kg azalmış, yağsız doku 2.1 kg artmış ve toplam vücut ağırlıkları değişmemiştir. Total kolesterol düzeyleri anlamlı bir değişiklik göstermemiştir. GH eksikliği bulunan erişkinlerde tedavinin klinik göstergeleri düzelttiği, dahası mortaliteyi azalttığı ancak sağlıklı yaşlılarda aynı parametreler üzerine minimal etki gösterdiği tespit edilmiştir.¹¹⁻¹³ Meta-analiz sonuçlarına göre GH tedavisi vücut kompozisyonu ve yaşlanma belirtileri üzerine sınırlı bir etki göstermekte, etkisi geçici olmakta, buna karşılık ödem, artralji, karpal tünel sendromu gibi yan etkiler son derece fazla görülmektedir.

Bir diğer önemli konu GH tedavisinin serum IGF-1 düzeylerini artırdığıdır. Epidemiyolojik çalışma sonuçlarına göre serum IGF-1 düzeyi ile farklı karsinomaların gelişimi arasında istatistiksel bir ilişki vardır.^{14,15} Yaşlanmaya karşı GH tedavi çalışmalarının hiç birisi bir yıldan daha uzun sürmediğinden ve hiçbir çalışma kanser sonuçları yönünden değerlendirme yapamadığından kanser gelişimi yönünde yorum yapılamamaktadır. Malignite riski açısından bakıldığında, GH ve dolayısı ile IGF-1'in yaşla azalması bazı araştırmacılara göre de yararlı bir uyum süreci olarak değerlendirilmektedir ve daha düşük IGF-1 düzeylerinin malign potansiyeli olan hücrelerde apoptozisi kolaylaştıracağı hipotezi öne sürülmektedir.¹⁶

Bugünkü bilimsel veriler GH'un yaşlanmaya karşı tedavi olarak kullanılmasını desteklememektedir. Bununla birlikte özellikle internet ortamında böyle bir te-

davinin faydalarına dair bilimsel yönden son derece tartışmalı bilgiler vardır. GH tedavisinin 1/3 kadarının endikasyon dışı kullanıldığı bildirilmektedir.¹⁷ Atletik performansı artırıcı ve yaşlanmaya karşı GH kullanımı ve bununla mücadelenin önemi ekim 2007 tarihinde

FDA'nın resmi internet sayfasında verilmiş, ayrıca Temmuz 2008 tarihinde İstanbul'da Emniyet Genel Müdürlüğü ile IDEC (International Drug Enforcement Conference) toplantısının son günü uygunsuz GH kullanımına ayrılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Ho KK; 2007 GH Deficiency Consensus Workshop Participants. 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. *Eur J Endocrinol* 2007;157:695-700.
2. Borlu M, Tanrıverdi F, Koc CA, Unluhizarci K, Utaş S, Kelestimur F. The effects of severe growth hormone deficiency on the skin of patients with Sheehan's syndrome. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007;21:199-204.
3. Laursen T, Jørgensen JO, Christiansen JS. The management of adult growth hormone deficiency syndrome. *Expert Opin Pharmacother* 2008;9:2435-50.
4. Farber RS, Kerrigan JR. The multiple indications for growth hormone treatment of pediatric patients. *Pediatr Ann* 2006;35:926-32.
5. Pfeifer M, Verhovec R, Zizek B, Prezelj J, Poredos P, Clayton RN. Growth hormone (GH) treatment reverses early atherosclerotic changes in GH-deficient adults. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:453-7.
6. Rosén T, Bengtsson BA. Premature mortality due to cardiovascular disease in hypopituitarism. *Lancet* 1990;336:285-8.
7. Rudman D, Feller AG, Nagraj HS, Gergans GA, Lalitha PY, Goldberg AF, et al. Effects of human growth hormone in men over 60 years old. *N Engl J Med* 1990;323:1-6.
8. Münzer T, Harman SM, Hees P, Shapiro E, Christmas C, Bellantoni MF, et al. Effects of GH and/or sex steroid administration on abdominal subcutaneous and visceral fat in healthy aged women and men. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:3604-10.
9. Corpas E, Harman SM, Piñeyro MA, Robertson R, Blackman MR. Growth hormone (GH)-releasing hormone-(1-29) twice daily reverses the decreased GH and insulin-like growth factor-1 levels in old men. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;75:530-5.
10. Vittone J, Blackman MR, Busby-Whitehead J, Tsiao C, Stewart KJ, Tobin J, et al. Effects of single nightly injections of growth hormone-releasing hormone (GHRH 1-29) in healthy elderly men. *Metabolism* 1997;46:89-96.
11. Liu H, Bravata DM, Olkin I, Nayak S, Roberts B, Garber AM, et al. Systematic review: the safety and efficacy of growth hormone in the healthy elderly. *Ann Intern Med* 2007;146:104-15.
12. Biller BM, Sesmilo G, Baum HB, Hayden D, Schoenfeld D, Klibanski A. Withdrawal of long-term physiological growth hormone (GH) administration: differential effects on bone density and body composition in men with adult-onset GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:970-6.
13. Feldt-Rasmussen U, Wilton P, Jonsson P; KIMS Study Group; KIMS International Board. Aspects of growth hormone deficiency and replacement in elderly hypopituitary adults. *Growth Horm IGF Res* 2004;14 Suppl A:S51-8.
14. Shaneyfelt T, Husein R, Bublely G, Mantzoros CS. Hormonal predictors of prostate cancer: a meta-analysis. *J Clin Oncol* 2000;18:847-53.
15. Agurs-Collins T, Adams-Campbell LL, Kim KS, Cullen KJ. Insulin-like growth factor-1 and breast cancer risk in postmenopausal African-American women. *Cancer Detect Prev* 2000;24:199-206.
16. Kann PH. Growth hormone in anti-aging medicine: a critical review. *Aging Male* 2003;6:257-63.
17. Fisher AL, Hill R. Ethical and legal issues in antiaging medicine. *Clin Geriatr Med* 2004;20:361-82.