UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

ALÉCIA JOSEFA ALVES OLIVEIRA SANTOS

CONSUMO ALIMENTAR E NECESSIDADE ENERGÉTICA ESTIMADOS NA DEFICIÊNCIA ISOLADA E GENÉTICA DO HORMÔNIO DE CRESCIMENTO

ARACAJU (SE)

2015

ALÉCIA JOSEFA ALVES OLIVEIRA SANTOS

CONSUMO ALIMENTAR E NECESSIDADE ENERGÉTICA ESTIMADOS NA DEFICIÊNCIA ISOLADA E GENÉTICA DO HORMÔNIO DE CRESCIMENTO

Dissertação de mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Sergipe, para obtenção do grau de Mestra em Ciências da Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Manuel Hermínio de Aguiar Oliveira

ARACAJU (SE)

2015

Ficha Catalográfica

S237c	Santos, Alécia Josefa Alves Oliveira. Consumo alimentar e necessidade energética estimados na deficiência isolada e genética do hormônio de crescimento / Alécia Josefa Alves Oliveira Santos – Aracaju, 2015. 79 f. : il. Color. Orientador: Prof. Dr. Manuel Hermínio de Aguiar Oliveira. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) – Universidade Federal de Sergipe, Pró-Reitoria de Pós-Graduação e Pesquisa, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde. 1. Consumo alimentar. 2. Necessidade energética. 3. Deficiência isolada do hormônio de crescimento (DIGH). I. Título. CDU 612.394:577.175.2

Ficha catalográfica elaborada pela Bibliotecária Maria Vandineide T. Silva CRB- 5/1244

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

ALÉCIA JOSEFA ALVES OLIVEIRA SANTOS

CONSUMO ALIMENTAR E NECESIDADE ENERGÉTICA ESTIMADOS NA DEFICIÊNCIA ISOLADA E GENÉTICA DO HORMÔNIO DE CRESCIMENTO

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Sergipe e aprovada pela Banca Examinadora.

Aprovada em: 15/05/2015

Orientador: Prof. Dr. Manuel Hermínio de Aguiar Oliveira

1º Examinador: Prof. Dr. Luiz de Lacerda Filho

2º Examinador: Prof. Dra. Elenilde Gomes-Santos

Suplente: Prof. Dr. Ricardo Queiroz Gurgel

Suplente: Dra. Anne Jardim Botelho

ARACAJU (SE)

2015

AGRADECIMENTOS

Dedico essa conquista primeiramente a Deus pelo dom da vida, por me proteger e me dar forças para enfrentar todos os obstáculos.

Aos meus pais João e Cristina pelos ensinamentos, aconchego e proteção. Por me ajudar a ir em busca dos meus objetivos e sempre estar presentes nos momentos mais difíceis da minha vida.

A minha irmã Aline por sempre acreditar e confiar em mim. Aos meus irmãos Alice e Alex pelo apoio e carinho. A meu sobrinho Davi pelos momentos de alegria e diversão.

Ao meu namorado Breno pelo carinho, atenção e compreensão. Também por me ajudar na realização da dissertação.

Aos meus avôs (João Inácio, Aurelina, Capitulino e Josefa *in memorian*). Agradeço de modo especial a minha avó e madrinha Josefa por mim ensinar a lutar e nunca desistir dos meus sonhos. Aos meus primos, tios e tias.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Manuel Hermínio**,** exemplo de vida, sabedoria e humildade. Obrigada por confiar em mim e pelos ensinamentos pessoais e profissionais.

A todos os meus amigos, de modo especial a: Leidiane, Luciene, Maria, Luana, Ana Thaísa, Igor, Daniely, Nana, Netinha, Fábio, Laelson e Paraíba.

A todos os meus colegas do mestrado, em especial a: Ana Jovina, Diana, Nathalia e Matheus.

A todos os participantes do grupo de pesquisa de Itabaianinha, liderado pelo Prof. Dr. Manuel Hermínio, pela colaboração na realização da dissertação, em especial a Dr. Elenilde Gomes.

Ao Dr. Roberto Salvatori pela ajuda na elaboração e submissão do artigo.

À equipe da Climedi por realizar o exame DXA. Agradeço a Dr. João Macedo, Ângela e Rita.

Aos Anões de Itabaianinha por serem os principais responsáveis para a realização desta pesquisa. Também, agradeço a todos os controles do nosso trabalho.

A todos as professores e funcionários do Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde - UFS, de modo especial a Dra. Elenilde Gomes-Santos, Dr. Ricardo Queiroz Gurgel, Dra. Anne Jardim Botelho pelas orientações fundamentais na minha qualificação.

Agradeço a todos pela ajuda na realização deste trabalho.

RESUMO

Consumo alimentar e necessidade energética estimados na deficiência isolada e genética do hormônio de crescimento. Alécia Josefa Alves Oliveira Santos. Aracaju, 2015.

Introdução: O eixo do hormônio de crecimento (GH) / fator de crescimento semelhante a isulina – tipo I (IGF-I) tem interações importantes no consumo alimentar e no equilíbrio entre a ingestão energértica estimada (IEE) e a necessidade energética estimada (NEE). A baixa IEE é comum na deficiência de GH de início na idade adulta, associada a outras deficiências adquiridas da pituitária. Indivíduos com deficiência isolada de GH (DIGH), devido à mutação homozigótica c.57 + 1G → A no gene do receptor do GHRH, residentes em Itabaianinha no Nordeste do Brasil, apresentam obesidade abdominal, sem resistência à insulina. Nesta coorte a IEE e NEE são desconhecidos. **Objetivos:** Avaliar IEE e NEE neste modelo de DIGH. **Casuística e Métodos:** Estudo transversal em 24 indivíduos com DIGH e 23 controles adultos normais da mesma região, pareados por idade, gênero e percentual de massa gorda. Foi avaliada IEE por três recordatórios alimentares de 24 horas e NEE pela equação das *Dietary Reference Intakes*. A massa gorda foi avaliada por absorciometria de raios X de dupla energia (DXA). **Resultados:** Em valores absolutos a IEE e NEE foram menores nos indivíduos com DIGH. No entanto, quando corrigido pelo peso corporal, IEE foi maior no grupo com DIGH ($p = 0,005$). Os Indívuos com DIGH consomem em valores percentuais mais proteínas ($p<0,0001$), menos carboidratos ($p = 0,013$) e mesma quantidade de lípideos em comparação aos controles. **Conclusões:** A maior ingestão calórica por peso corporal indica um possível aumento dos mecanismos orexígenos nos indivíduos com DIGH, garantindo uma maior ingestão calórica, o que propiciaria vantagem adaptativa para pessoas de tamanho reduzido em um ambiente com acesso limitado a alimentos. Indivíduos com DIGH parecem ter um hábito alimentar mais saudável que os controles.

Palavras Chaves: Deficiência de GH, ingestão alimentar, gasto energético.

ABSTRACT

Food intake and energy needs estimated in isolated deficiency and genetic growth hormone. Alécia Josefa Alves Oliveira Santos. Aracaju, 2015.

Context: The GH/IGF-I axis has important interactions with the alimentary system and the balance between estimated energy intake (EEI) and estimated energy requirement (EER). Reduced EEI has been described in adult onset acquired GH deficiency, associated to other pituitary deficits. Individuals with isolated growth hormone deficiency (IGHD) due to a homozygous mutation (c.57+1G→A) in the GHRH receptor gene, living in Itabaianinha County in Brazil Northeastern, have abdominal obesity, without insulin resistance. EEI and EER are unknown in this unique cohort. **Objectives:** To evaluate EEI and EER in this IGHD cohort. **Methods:** Cross-sectional study of 24 IGHD individuals and 23 adult controls from the same region, matched for age and gender. IEE was evaluated by three food 24-hour recalls and EER by the equation of the Dietary Reference Intakes. Fat mass was assessed by DXA. **Results:** Both EEI and EER in absolute values were lower in IGHD**.** However, when corrected by body weight, EEI was higher in IGHD ($p=0.005$). IGHD individuals consume in percentage more proteins ($p<0.0001$), less carbohydrates ($p=0.013$) and equal lipids in comparison to controls. **Conclusions:** The higher estimated energy intake per body weight indicates a possible increase of orexigenic mechanisms in IGHD individuals, ensuring greater caloric intake, which would have adaptive advantages for small sized individuals, in environment with limited access to food. IGHD individuals seem have a healthier dietary pattern than CO.

Key Words: GH deficiency, dietary intake, energy expenditure.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Esquema representativo da regulação intrínseca do eixo GH-IGF. O GH é produzido pela hipófise após estímulo do GHRH e da grelina, secretado pelo hipotálamo. A produção do GH é inibida pela somatostatina. 16
Figura 2. Indivíduos com DIGH de Itabaianinha e o professor Dr. Manuel Hermínio..... 19
Figura 3. Mutação homozigótica no sítio de "splicing" do íntron 1 do gene do receptor do GHRH, Guanina → Adenina (c.57 + 1G → A), na DIGH de Itabaianinha. WT- não mutado; MUT- mutado. 19
Figura 4. DXA de corpo inteiro, para avaliação da gordura corporal total e regional (truncal e periférica).....28
Figura 5. Refeição de uma mulher com DIGH residentes em Itabaianinha (a) 34
Figura 6. Refeição de indivíduos com DIGH residentes em Itabaianinha (b)..... 34
Figura 7. Refeição de indivíduos com DIGH residentes em Itabaianinha (c). 35
Figura 8. Refeição de indivíduo com DIGH residentes em Itabaianinha (d). 35
Figura 9. Refeição de controle com GH normal..... 36

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Ações metabólicas do GH e do IGF-I..... 15
Tabela 2. Avaliação Demográfica, Antropométrica e de Composição Corporal dos Indivíduos com DIGH e dos Controles. 30
Tabela 3. Avaliação da Ingestão Energética Estimada (IEE) e da Necessidade Energética Estimada (NEE) de 24 Indivíduos com DIGH e 23 Controles..... 31

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Comparação da Ingestão Energética Estimada (IEE) (A); Necessidade Energética Estimada (NEE) (B); Ingestão Energética Estimada pelo Peso (IEE/Peso) (C); Ingestão Energética Estimada pela Necessidade Energética Estimada (IEE/NEE) (D) entre indivíduos com DIGH (n=24) e controles (CO) (n=23)..... 32

Gráfico 2. Comparação do Consumo Percentual de Carboidrato (%) (A); Consumo Percentual de Proteína (%) (B); Consumo Percentual de Lipídeos (%) (C) entre indivíduos com DIGH (n=24) e controles (CO) (n=23)..... 33

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AODGH	Deficiência de GH com Início na Idade Adulta
CO	Controles
DGH	Deficiência do Hormônio de Crescimento
DIGH	Deficiência Isolada do Hormônio de Crescimento
DRIs	Dietary Reference Intakes
DXA	Absorciometria de Raios X de Dupla Energia
EDP p	Escore de Desvio-Padrão do Peso
EDP a	Escore de Desvio-Padrão da Altura
EDP IMC	Escore de Desvio-Padrão do Índice de Massa Corpórea
GH	Hormônio de Crescimento
GH-N	Gene Normal do Hormônio de Crescimento
GHRH	Hormônio Liberador do GH
GHRHR	Receptor do GHRH
GHRHR	Gene do Receptor do GHRH
GHRHKO	Deleção do Gene do GHRH
GHS	Secretagogo do Hormônio de Crescimento
GHS-R	Receptor do Secretagogo do Hormônio de Crescimento
GH-V	Gene Variante do Hormônio de Crescimento
IEE	Ingestão Energética Estimada
IGF-I	Fator de Crescimento semelhante à Insulina- tipo I
IMC	Índice de Massa Corpórea
NAF	Nível de Atividade Física
NEE	Necessidade Energética Estimada
OMS	Organização Mundial de Saúde

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO **13**
2 REVISÃO DE LITERATURA **15**
2.1 DEFICIÊNCIA DO HORMÔNIO DE CRESCIMENTO 15
2.2 DIGH DE ITABAIANINHA 17
2.3 COMPOSIÇÃO CORPORAL E DGH 20
2.4 CONSUMO ALIMENTAR E NECESSIDADE ENERGÉTICA ESTIMADOS 21
3 OBJETIVOS **23**
3.1 OBJETIVO GERAL 23
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS 23
4 CASUÍSTICA E MÉTODOS **24**
4.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO 24
4.2 CASUÍSTICA 24
4.3 VARIÁVEIS 25
4.4 MÉTODOS 25
4.4.1 Medidas antropométricas 25
4.4.2 Consumo alimentar e Dispêndio energético estimado 25
4.4.3 Composição Corporal 27
4.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA 28
4.6 ASPECTOS ÉTICOS 29
5 RESULTADOS **30**
6 DISCUSSÃO **37**
7 CONCLUSÕES **40**
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS **41**
APÊNDICE A – Artigo **48**
APÊNDICE B – Recordatório Alimentar de 24 horas **66**
APÊNDICE C – Termo de consentimento livre e esclarecido **67**
APÊNDICE D – Avaliação Demográfica, Antropométrica e de Composição Corporal dos Indivíduos com DIGH **68**
APÊNDICE E – Avaliação Demográfica, Antropométrica e de Composição Corporal dos Indivíduos Controles **70**

APÊNDICE F – Avaliação do Consumo Alimentar dos Indivíduos com DIGH 72
APÊNDICE G – Avaliação do Consumo Alimentar dos Indivíduos Controles..... 75
ANEXO A - Aprovação do Projeto na Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – CONEP 78

1 INTRODUÇÃO

O hormônio do crescimento (GH) é um importante hormônio anabólico, lipolítico e hiperglicemiante, que recebeu este nome por ser o principal regulador do crescimento somático. No entanto, o potencial de promover o crescimento do GH é secundário devido a sua capacidade para modular o metabolismo e a homeostase energética (MOLLER *et al*., 2003; VIJAYAKUMAR; YAKAR; LEROITH, 2011), garantindo o balanço energético e a composição corporal adequados para o estabelecimento da estatura adulta, capacidade reprodutiva e de sobrevivência (ANISIMOV; BARTKE, 2013). O GH endógeno parece não participar da regulação metabólica, em curto prazo, mas desempenha um papel fundamental estimulando a lipólise durante o jejum prolongado, o que pode ter representado vantagem evolutiva em períodos de escassez alimentar (SAKHAROVA *et al*., 2008). Além disso, as ações do GH podem ser diretas ou mediadas pelo fator de crescimento semelhante à isulina - tipo I (IGF-I), que podem atuar de forma antagonista (sensibilidade à insulina) ou sinérgica (anabolismo protéico) ao GH (OLIVEIRA *et al*., 2011).

A secreção de GH é feita sob a regulação hipotalâmica, a qual envolve basicamente dois fatores estimulatórios, o fator liberador do GH (GHRH) e a grelina, e outro inibitório, o péptideo somatostatina (SOUZA *et al*., 2004). Este triplo controle hipotalâmico favorece um interação com vários outros eixos hormonais. Por exemplo, a somatostatina suprime a secreção de vários hormônios gastrointestinais, como o glucagon e a insulina. A grelina, um péptideo orexígeno produzido principalmente pelo estômago, mas também no intestino, pâncreas e cérebro, é o ligante natural para o receptor do secretagogos do GH (GHR-S) tipo 1 (KOJIMA *et al*., 1999; HOWARD *et al.*, 1996), que aumenta a ingestão alimentar e promove o ganho de peso (CASTAÑEDA *et al*., 2011). Estas vias favorecem a interação do eixo GH-IGF-I com o sistema digestivo e com o balanço energético (IWAKURA; KANGAWA; KAZUWA, 2015). A redução do consumo alimentar tem sido descrita em indivíduos com deficiência de GH (DGH) de início na idade adulta (AODGH) associada a outros déficits secundários da pituitária como o hipopituitarismo adquirido (LUQUE *et al.*, 2011; DEEPAK *et al*., 2008). A deficiência genética isolada de GH (DIGH) pode ter consequências diferentes no comportamento alimentar.

Camundongos com DIGH devido à ablação do gene GHRH (GHRHKO) tiveram aumento da gordura subcutânea e visceral, acompanhado por um aumento da ingestão de alimentos corrigida pelo peso corporal, com efeito, aparentemente menor em termos de ganho de peso (RECINELLA *et al*., 2013). Isto pode ser justificado pelo aumento da atividade

locomotora e termogênica (LEONE *et al.*, 2015). Contudo, não sabemos se ocorre mecanismo similar na DIGH genética humana. O melhor modelo humano para estudar a DIGH genética é o grande grupo de anões de Itabaianinha (Nordeste do Brasil) que apresentam a mutação homozigótica c.57 + 1G → A no gene do receptor GHRH (GHRHR). (SALVATORI *et al.*, 1999). Estes indivíduos têm redução significativa da massa magra refletindo a falta do efeito sinérgico de GH e IGF-I no anabolismo protéico e elevada gordura no tronco, provavelmente devido à menor lipólise neste local (GOMES- SANTOS *et al*., 2014). Mais recentemente, mostrou-se que esta obesidade truncal decorre principalmente do aumento da gordura visceral (GOMES- SANTOS *et al.*, 2014), mas associada a um aumento da sensibilidade à insulina (OLIVEIRA *et al.*, 2012).

No presente estudo, foi testada a hipótese de que o consumo de energia estimado desses indivíduos é maior em relação ao seu tamanho corporal ou a necessidade energética estimada.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 DEFICIÊNCIA DO HORMÔNIO DE CRESCIMENTO

O hormônio de crescimento (GH), também conhecido como somatotropina ou hormônio somatotrófico, além da ação promotora do crescimento, atua na composição corporal, na regulação do metabolismo proteico, lipídico, glicídico e ósseo. As ações metabólicas do GH nos diferentes tecidos podem ser sinérgicas ou antagônicas ao IGF-I. As ações diretas do GH são antagônicas ao IGF-I, nestas o GH promove aumento da lipólise, da oxidação lipídica e ativação da glicogenólise (CRUZAT *et al*., 2008). A tabela 1 mostra os principais efeitos metabólicos do GH e do IGF-I (AACE, 2003).

Tabela 1. Ações metabólicas do GH e do IGF-I

Processo	**Efeito**	
Homeostase insulino - glicídica	**GH**	Antagoniza efeitos da insulina
	IGF-I	Efeito semelhante à insulina
Lipólise	**GH**	Lipolítico
	IGF-I	Inibe a lipólise
Remodelação óssea	**GH**	Ativa a remodelação óssea
	IGF-I	Ativa a remodelação óssea
Síntese de proteína	**GH**	Aumenta a massa muscular
	IGF-I	Aumenta a massa muscular

GH: Hormônio de Crescimento; IGF-I: Fator de crescimento semelhante à isulina - tipo I. (AACE, 2003).

O GH é secretado pela adenohipófise. A síntese desse hormônio está relacionada a dois genes principais: o gene normal do GH (GH-N ou GH-1, *growth hormone-normal gene*), expresso na hipófise, e o gene variante do GH (GH-V ou GH-2, *growth hormonevariant gene*) expresso na placenta e detectável na circulação somente durante a gravidez ou lactação (CRUZAT *et al*., 2008).

A secreção de GH é feita por regulação hipotalâmica, a qual envolve dois fatores estimulatórios (GHRH e Grelina) e outro inibitório (Somatostatina) (Figura 1). A regulação do crescimento se dá pelo eixo hormonal denominado eixo somatotrófico ou eixo hormônio de crescimento (GH) – sistema de fatores de crescimento semelhante à insulina (*insulin-like*

growthfactor, IGF) (eixo GH-IGF). O GHRH e a somatostatina atuam em receptores específicos acoplados a proteína G, expressos na superfície das células somatotróficas. A ativação do primeiro receptor aumenta a produção intracelular do AMP cíclico e estimula a proliferação do GH, e a ativação do segundo receptor diminui essa ação (SALVATORI, 2007). Já a grelina estimula a produção de GH através da ligação aos receptores GHS-R (Receptor do Secretagogos do Hormônio de Crescimento) nos somatotrofos (SOUZA *et al*., 2004; ARVAT *et al*., 2001; THORNER *et al*., 1992; WAJNRAJCH *et al*., 2000). O GH liga-se ao seu receptor (GHR) e via ativação do sistema JAK-STAT, principalmente no fígado, produz o fator de crescimento semelhante à insulina (IGF-I) (HERRINGTON; CAETER-SU, 2001). O eixo GH-IGF constitui a via final, na qual a maioria dos fatores que atuam no processo de crescimento exerce sua ação. Na clínica, deve-se considerar que a deficiência de GH consiste em um dos tipos de deficiência de IGF-I, sendo um referencial básico na avaliação das causas para baixa estatura (SOUZA *et al*., 2004).

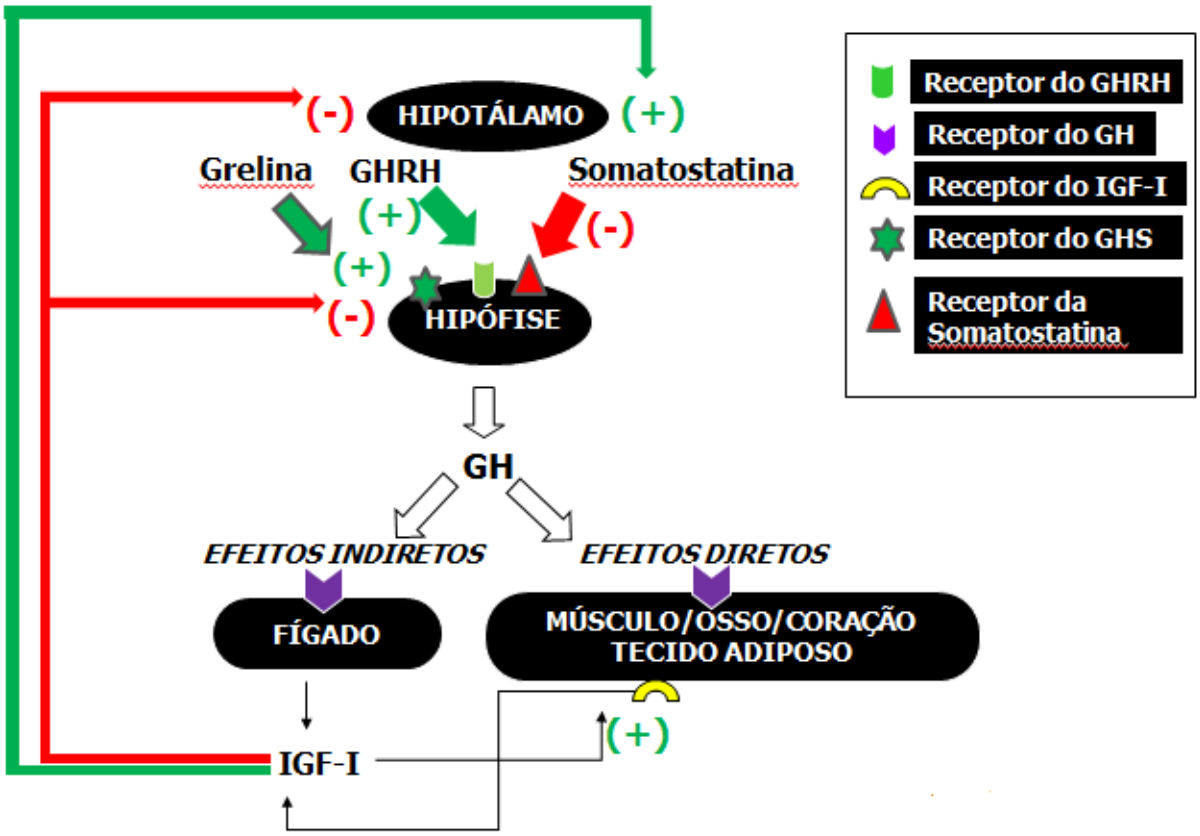

Figura 1. Esquema representativo da regulação intrínseca do eixo GH-IGF. O GH é produzido pela hipófise após estímulo do GHRH e da grelina, secretado pelo hipotálamo. A produção do GH é inibida pela somatostatina. Fonte Adaptada de: (AGUIAR-OLIVEIRA *et al*., 2010).

A deficiência de GH é dividida em esporádica ou familiar. A esporádica apresenta causas congênitas, adquiridas, variantes e idiopáticas. Já a familiar consiste na deficiência isolada de GH (DIGH) ou associada a déficit de vários hormônios hipofisários (PHILIPS *et al*., 1981; SALVATORI *et al*., 1999; 2001).

A DIGH refere-se a quatro formas de acordo com o grau de deficiência de GH e o tipo de herança (MARTINELLI; AGUIAR-OLIVEIRA, 2005):

- Tipo IA: herança autossômica recessiva, com níveis séricos ausentes de GH. Os pacientes desenvolvem anticorpos anti-GH com o uso da terapia com GH. Deve-se a grandes deleções no gene GH1.
- Tipo IB: forma mais frequente de DIGH, herança autossômica recessiva, com níveis de GH severamente diminuídos. Os pacientes não desenvolvem anticorpos anti-GH e respondem bem á terapia com GH. Deve-se a mutações nos genes do GH1 ou do GHRH-R. É o tipo de deficiência encontrada em Itabaianinha.
- Tipo II: herança autossômica dominante (mutações com perda do éxon 3 do GH1), com níveis séricos de GH severamente diminuídos. Os pacientes não desenvolvem anticorpos anti-GH e respondem bem à terapia com GH.
- Tipo III: forma mais rara de DIGH, com herança ligada ao X, associada algumas vezes à agamaglobulinemia.

2.2 DIGH DE ITABAIANINHA

Foi identificado no município de Itabaianinha – SE em um grupo familiar específico de indivíduos uma mutação autossômica recessiva, a qual foi amplificada em decorrência do isolamento geográfico e das altas taxa de casamentos consanguíneos (Figura 2). Estes pacientes apresentam severa e proporcional baixa estatura (- 9,6 a – 5,2 desvios-padrão da média para estatura) (AGUIAR-OLIVEIRA *et al*., 1999), devido à deficiência isolada de GH do tipo IB, a qual é ocasionada pela resistência ao GHRH, em decorrência de mutação homozigótica no gene c.57 + 1G → A do receptor GHRH (GHRHR) (Figura 3). Neste tipo de deficiência os indivíduos afetados não respondem ao estímulo agudo ou crônico com GHRH (SOUZA, 1997; GOMES- SANTOS *et al.*, 2014; SOUZA *et al.*, 2004, SALVATORI *et al.*, 1999).

A DIGH provoca o desenvolvimento de características particulares dos indivíduos afetados. Como por exemplo, redução do perímetro cefálico, sendo menor do que o da altura anterior da face, o que leva ao desenvolvimento das fácies de “boneca” ou fácies de “anjo querubim (OLIVEIRA-NETO *et al.*, 2011). Voz com timbre agudo e forte devido a menor

porção inferior da laringe (BARRETO *et al.,* 2009). Os indivíduos homozigóticos com DIGH apresentam hipoplasia acentuada da pituitária (OLIVEIRA *et al*. 2003), visto que o GHRH é importante para o desenvolvimento dos somatotrofos hipofisários, conforme relatados nas primeiras descrições de mutações nulas do receptor do GHRH (NETCHINE *et al*. 1998; MURRAY *et al*., 2000). Além da hipófise, apresentam também tamanho reduzido de alguns órgãos corrigidos pela superfície corpórea (tireoide, coração, útero e baço) (ALCÂNTARA *et al.*, 2006; BARRETO-FILHO *et al*., 2002; OLIVEIRA *et al*., 2003; OLIVEIRA *et al*., 2006; OLIVEIRA *et al*., 2008) e aumentado de outros (pâncreas, rins e fígado) (OLIVEIRA *et al*., 2008). Apresentam também aumento do percentual (%) de gordura corporal, acompanhada com uma diminuição da massa magra (BARRETO *et al.*, 1999; BARRETO-FILHO *et al*., 2002). O aumento da gordura corporal ocorre principalmente na região truncal e visceral (GOMES-SANTOS *et al.*, 2014). Também apresentam aumento nos níveis de colesterol total e LDL - C, aumento da pressão arterial sistólica sem hipertrofia ventricular (BARRETO-FILHO *et al.*, 2002), com aumento da sensibilidade insulínica e da adiponectina e níveis normais de leptina (OLIVEIRA *et al*., 2010; OLIVEIRA *et al*., 2012), o que condiciona proteção parcial, não absoluta para o diabetes mellitus (VICENTE *et al.*, 2013). Além disso não apresentam aterosclerose prematura e a longevidade é normal (AGUIAR-OLIVEIRA *et al.*, 2010; BARBOSA *et al.*, 2009; SALVATORI *et al.*, 1999; OLIVEIRA *et al.*, 2006). Sendo assim, apesar de apresentarem fatores contribuintes para as doenças cardiovasculares, não apresentam risco aumentado para a mesma e tem qualidade de vida normal (AGUIAR-OLIVEIRA *et al.*, 2010).

Figura 2. Indivíduos com DIGH de Itabaianinha e o professor Dr. Manuel Hermínio.

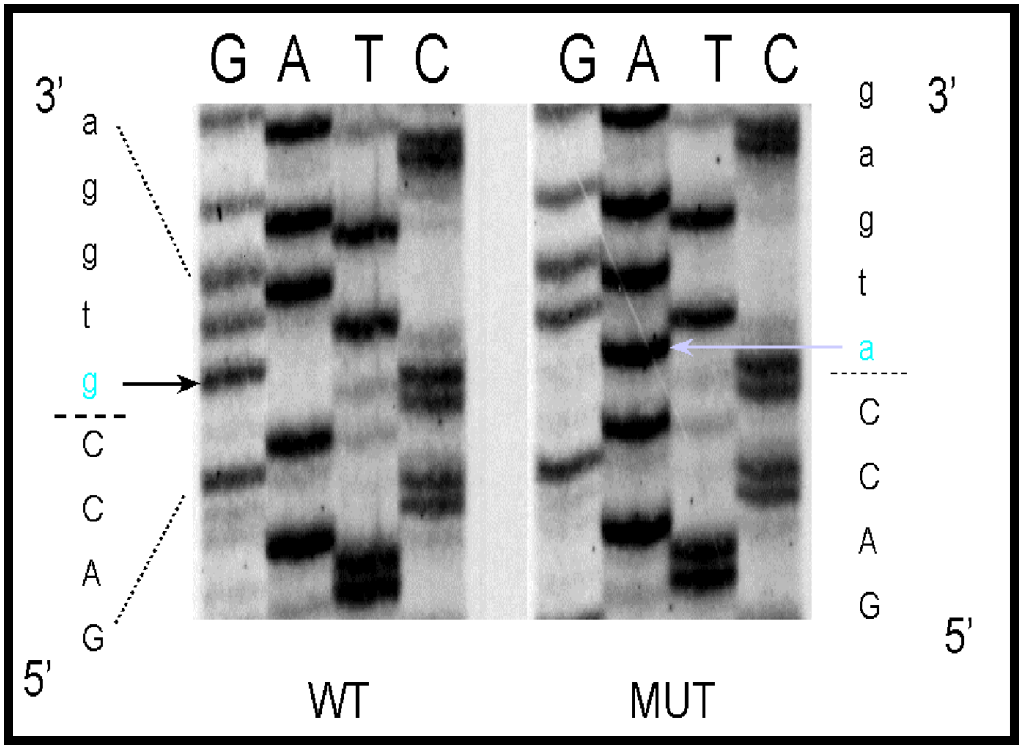

Figura 3 - Mutação homozigótica no sítio de "splicing" do íntron 1 do gene do receptor do GHRH, Guanina → Adenina (c.57 + 1G → A), na DIGH de Itabaianinha. WT- não mutado; MUT- mutado. Fonte: (SALVATORI *et al.*, 1999).

2.3 COMPOSIÇÃO CORPORAL E DGH

Indivíduos com deficiência de GH apresentam alterações na composição corporal caracterizadas por aumento da massa gorda e diminuição da massa magra. Esse excesso de tecido adiposo ou massa gorda é verificado através do acúmulo de gordura intra-abdominal (visceral), a qual contribui para o desenvolvimento de resistência à insulina, dislipidemia e uma predisposição às doenças cardiovasculares. Ocorre diminuição ou inibição da lipólise, visto que essa ação sofre influência direta do GH, principalmente no tronco, a qual envolve a estimulação da expressão gênica após ligação do receptor do GH com a JAK2 e subsequente ativação da adenil - ciclase e estimulação da produção do AMP cíclico, ativando a lipase hormônio sensível no tronco (HO *et al.*, 1988; ARGETSINGER *et al.*, 1993). Sendo assim, umas das características marcantes dos indivíduos com DGH, inclusive nos anões de Itabaianinha, é a maior adiposidade truncal, já que a ação da lipase neste sítio é afetada diretamente pela deficiência de GH (BARRETTO *et al.*, 1999; HO *et al.*, 1988; GOMES- SANTOS *et al*., 2014).

Embora a obesidade esteja presente nos indivíduos com DGH, principalmente na região truncal e visceral, os efeitos metabólicos são distintos em diferentes alterações do eixo GH-IGF-I, uma vez que os indivíduos com DIGH apresentam deficiência no receptor do GHRHR, secretam quantidades pequenas de IGF-I e GH, sendo esta detectável (SALVATORI *et al*., 2006). Temos outro modelo de nanismo genético, a síndrome de Laron cujo déficit é no receptor do GH, há baixas concentrações de IGF-I e altas de GH, porém este não é funcionante (LARON, 2011). Com isso na DIGH há ainda lipólise residual enquanto no nanismo de Laron, esta ação é completamente perdida levando a obesidade mais acentuada neste modelo que nos indivíduos com DIGH de Itabaianinha. (LARON; GINSBERG; VAISMAN, 2011). Camundongos com DIGH ocasionada pela à ablação do gene GHRH (GHRHKO) também apresentam obesidade significativa, com aumento da gordura subcutânea e visceral, em decorrência da ausência do GHRH (RECINELLA *et al*., 2013).

Na síndrome de Laron, a obesidade não é revertida com o tratamento com IGF-I recombinante, o que exemplifica o efeito do GH na adiposidade tecidual independentemente do IGF-I (LARON, 2006). Na DIGH de Itabaianinha o tratamento desencadeou o aumentou da massa magra e diminuição do percentual de massa gorda, especialmente em crianças peripúberes, ressaltando-se a importância do GH para o estabelecimento da composição corporal normal ao final do desenvolvimento (GLEESON *et al*., 2007).

Estudos também demostram que os indivíduos com DGH de início na idade adulta (AOGHD) apresentam perfil lipídico aterogênico, com aumento de colesterol total e LDL colesterol, triglicerídeos e redução dos níveis de HDL colesterol. Soma-se a isso a presença da resistência insulínica, visto que a obesidade abdominal pode contribuir para o aumento do fluxo portal de ácidos graxos livres e aumento secundário da secreção hepática de VLDL. Esta alteração na composição corporal pode resultar em redução da atividade da lipase lipoproteíca e diminuição do *clearance* de VLDL. Pode-se observar assim, características comuns da síndrome metabólica em pacientes com deficiência de GH com início na idade adulta (CONCEIÇÃO *et al*., 2003). Contudo, a DIGH dos indivíduos de Itabaianinha leva a consequências diferentes das encontradas no grupo com DGH, como foi ressaltado anteriormente.

2.4 CONSUMO ALIMENTAR E NECESSIDADE ENERGÉTICA ESTIMADOS

Sabe-se que o GH além de atuar na promoção do adequado crescimento, modula o metabolismo e a homeostase energética e estimula a lipólise em períodos de jejum prolongado (MOLLER *et al.*, 2003; VIJAYAKUMAR; YAKAR; LEROITH, 2011; SAKHAROVA *et al.*, 2008). A deficiência de GH pode ocasionar diferenças particularizadas no comportamento alimentar. Apesar de existirem poucos estudos em humanos que avaliem a ingestão alimentar nesses pacientes. Verifica-se que indíviduos com deficiência de GH com início na idade adulta apresentam baixa qualidade de vida, acompanhada com menor consumo alimentar, gasto energético e resistência física (MOLITCH *et al*., 2006; DEEPAK *et al*., 2008).

Os dados encontrados em indivíduos com Síndrome de Laron não apontam para um alto consumo alimentar e nem para o hipometabolismo, apesar de apresentarem quadro de obesidade com concentração de gordura abdominal significativa (LARON; GINSBERG; VAISMAN, 2011). Já os camundongos com DIGH devido à ablação do gene GHRH (GHRHKO) apresentam aumento da gordura subcutânea e visceral, com maior ingestão de alimentos corrigida pelo peso corporal, proteção para o ganho de peso (RECINELLA *et al*., 2013), associadas a um aumento na atividade locomotora e termogênica (LEONE *et al*., 2015).

É comprovado que indivíduos com DIGH tem aumento da gordura visceral, caracterísicos da obesidade truncal (GOMES- SANTOS *et al*., 2014), elevados níveis de colesterol, com alta sensibilidade à insulina (OLIVEIRA *et al*., 2012), hiperadiponectinemia, leptina sérica normal (OLIVEIRA *et al*., 2010) e longevidade semelhante aos indivíduos sem DGH (AGUIAR-OLIVEIRA *et al.*, 2010). Contudo, não sabemos se essas variáveis sofrem

interferências do equilíbrio energético entre os alimentos ingeridos e o dispêndio calórico destes indivíduos. Sabe-se que quanto maior a ingestão e menor o gasto energético maior a propenção para a obesidade e suas cormorbidades como: doenças cardiovasculares, hipertensão arterial, dislipidemia, diabetes, resistência à insulina e hiperglicemia, doenças articulares, hiperuricemia, disfunção vesicular e neoplasias. Estudos apontam que o consumo de frutas e vegetais pode prevenir o ganho de peso devido ao seu baixo valor energético e alto teor de fibras alimentares, levando à saciedade prolongada (SCHUSTER; OLIVEIRA; DAL BOSCO, 2015).

Sendo assim, a adoção de hábitos alimentares saudáveis, com uma dieta pobre em gordura animal, saturadas e trans, alimentos industrializados, carboidratos refinados (doces, açúcar), colesterol, sódio e rica em frutas, vegetais, carboidratos integrais (fibras, cereais e grãos integrais), carnes magras, peixes, aves, leite e derivados desnatados, gorduras insaturadas, nozes, associadas à prática regular de atividade física podem contribuir para evitar a incidência dessas cormorbidades. (FROTA; MATIAS; ARÊAS *et al.*, 2010; SCHUSTER; OLIVEIRA; DAL BOSCO, 2015).

A composição nutricional da dieta e a distribuição adequada dos macronutrientes influenciam de forma direta para prevenir ou desencadear os fatores de risco para a síndrome metabólica. Pesquisas mostram que dietas com redução de carboidratos refinados e maior concentração de gorduras insaturadas ou proteína, reduzem os níveis plasmáticos de triglicerídeos e aumentam o HDL colesterol. Em adição, dietas com maior quantidade de proteína, em especial as de origem vegetal, podem ser mais eficazes para melhorar o perfil lipídico e a ação da insulina do que o aumento de gordura (SCHUSTER; OLIVEIRA; DAL BOSCO, 2015).

Supõe-se que os indivíduos com DIGH de Itabaianinha apresentam um consumo de energia estimado maior em relação ao seu tamanho corporal ou a necessidade energética estimada, bem como uma dieta qualitativamente mais saudável que os controles da mesma região.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar a ingestão alimentar e a necessidade energética estimadas de indivíduos com deficiência isolada de GH (DIGH).

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Avaliar a ingestão alimentar quantitativa de indivíduos com DIGH e controles;
- Avaliar a ingestão alimentar qualitativa de indivíduos com DIGH e controles;
- Avaliar a necessidade energética estimada de indivíduos com DIGH e controles;
- Comparar a ingestão alimentar pela necessidade energética estimada de indivíduos com DIGH e controles;
- Avaliar os dados de consumo alimentar corrigidos pelo peso corporal de indivíduos com DIGH e controles.

4 CASUÍSTICA E MÉTODOS

4.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO

Estudo transversal realizado em indivíduos que apresentam deficiência isolada do hormônio de crescimento (GH), com grupo controle.

4.2 CASUÍSTICA

O presente trabalho teve como objetivo avaliar a ingestão energética estimada (IEE) e a necessidade energética estimada (NEE) de indivíduos com DIGH, comparando com controles (CO) normais da mesma região, pareados por idade, gênero e percentual de massa gorda. O DXA de 14 deles já foi realizado em estudo anterior (GOMES – SANTOS *et al*., 2014). Todos os dados nutricionais foram coletados ao mesmo tempo das avaliações do DXA. Os nossos dados anteriores demonstraram que na DIGH há uma percentagem de massa gorda, entre 20% e 50%, com valores médios mais / menos dois desvios-padrão (Barreto-Filho *et al*., 2002). O IMC não é uma medida apropriada para avaliar o estado nutricional dos indivíduos com resistência ao GH ou deficiência do GH devido apresentarem ossos e músculos pequenos (Kanety *et al*., 2009; Aguiar-Oliveira; Salvatori, 2011). Os participantes foram recrutados voluntariamente por anúncio colocado na sede da Associação de crescimento físico e humano de Itabaianinha. Os critérios de inclusão para DIGH foram: baixa estatura e genótipo confirmado para mutação homogigótica c.57+ 1 A→G no gene do receptor *GHRH-R*, já para o grupo controle foram: indivíduos com estatura normal e genótipo homozigótico normal provado para o alelo do tipo selvagem GHRHR. Os critérios de exclusão foram: idade inferior a 25 anos e superior a 80 anos, percentagem de massa gorda inferior a 20% e acima de 50%, uso de glicocorticóides, GH, levotiroxina e contraceptivos. Foram selecionados 26 indivíduos com DIGH e 26 controles normais. Destes foram excluídos dois indivíduos com DIGH por apresentarem baixo percentual de massa gorda e três controles por terem valores elevados para esta mesma variável. Com isso, foram avaliados 24 indivíduos portadores de deficiência isolada de GH e 23 controles.

Os participantes deste estudo são residentes na cidade de Itabaianinha, os quais realizaram a genotipagem para a mutação em questão, utilizando-se produto de reação em

cadeia da polimerase (PCR) para a mutação. O respectivo exame foi realizado no Laboratório de Biologia Molecular de Dr Roberto Salvatori na Universidade Johns Hopkins, em Baltimore/EUA, utilizando o sistema *TaqMan® SNP Genotyping Assay C_15757069_10 (Applied Biosystems, Foster City, CA).* A PCR e a detecção da fluorescência final foram realizadas no sequenciador *Prism ABI 7900HT*, com protocolos fornecidos pelos fabricantes.

4.3 VARIÁVEIS

Gênero, idade (anos), peso (kg), altura (m), índice de massa corpórea – IMC (kg/m^2), escore de desvio-padrão de peso, altura e IMC (EDP p; EDP a; EDP IMC), massa gorda (kg e %) e massa magra (kg), ingestão energética estimada (IEE) e necessidade energética estimada (NEE) (Kcal - Kilocaloria) e dos macronutrientes (%, g, g/kg de peso): carboidrato, proteína e lipídeos.

4.4 MÉTODOS

4.4.1 Medidas antropométricas

A altura dos indivíduos foi obtida com o auxílio de um estadiômetro montado na parede (Modelo HM210D, Charder Medical Weighing and Measuring Products, Taichung City Taiwan, R.O.C). O peso corporal foi aferido em balança digital (modelo MS2510, *Charder)*. Calculamos o índice de massa corporal (IMC) dos indivíduos, com o uso da fórmula: $Peso/(Altura)^2$, utilizando-se as referências da Organização Mundial de Saúde (OMS). O Escore de desvio-padrão para altura, peso e IMC foi convertido para pontuações (EDP) (COLE; FREEMAN; PREECE, 1998).

4.4.2 Consumo alimentar e Dispêndio energético estimado

Para realizar a coleta de dados da ingestão energética estimada (IEE) quantitativa e qualitativa dos indivíduos com deficiência de GH, utilizou-se o Recordatório 24 horas – R24h (SALVADOR; SERRA-MAJEM; RIBAS-BARBA, 2015) (APÊNDICE A). Este foi aplicado em três momentos distintos, dois dias da semana e o domingo. Com isso, foi avaliada a média da IEE em Kcal e dos macronutrientes (carboidrato, proteína e lipídeos) em percentuais, gramas e grama por kg de peso. Para este estudo foram utilizados dados referentes ao consumo

em porções diárias de todos os grupos de alimentos, expressas em medidas caseiras (unidade, fatia, colher, xícara, copo, ...) (PINHEIRO *et al*., 2008). Para o cálculo nutricional dos recordatórios (R24h) utilizamos o programa Virtual Nutri Plus 2.0, no qual foram utilizadas as tabelas de composição de alimentos brasileiras (TACO - Tabela Brasileira de Composição de Alimentos; Tabela de composição de alimentos: suporte para decisão nutricional; Tabela do IBGE (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística)) e rótulos de alimentos para estimar a energia e os nutrientes consumidos (PHILIPPI, 2008).

O R24h é um método retrospectivo que mensura o consumo alimentar das últimas 24 horas anteriores à entrevista verbal. Oferece dados do horário, preparo, quantidade e qualidade dos alimentos e bebidas consumidos. O R24h apresenta diversas vantagens, por ser um instrumento de fácil aplicação, rápido, barato e altera pouco o comportamento alimentar. Este instrumento avalia a dieta atual e estima em valores absolutos ou relativos à ingestão total de energia e nutrientes consumidos diariamente pelo indivíduo (BUENO; CZEPIELEWSKI, 2010).

A necessidade energética estimada (NEE) foi avaliada através do cálculo da necessidade energética dos indivíduos estudados, com a utlização da equação da "Dietary Reference Intakes" (DRIs 2002, 2005) (IOM, 2005). Sendo considerado a idade, sexo, estatura, peso, IMC, nível de atividade física (NAF) e a classificação de acordo com o IMC:

IMC adequado (entre 18,5 e 24,9 kg / m²): utilizamos para sedentário (1 para ambos os gêneros) pouco ativo (1,11 para homens e 1,12 para mulheres), ativo (1,25 para homens e 1, 27 para mulheres) (IOM, 2005).

Homens: NEE = 662 – (9,53 x idade [anos]) + NAF x (15,91 x peso [kg] + 539,6 x altura [m])

Mulheres: NEE = 354 – (6,91 x idade [anos]) + NAF x (9,36 x peso [Kg] + 726 x altura [m])

IMC de pré obesidade e obesidade (≥ 25 kg / m²): utilizamos para sedentário (1 em ambos os gêneros): pouco ativo (1,12 para homens e 1,16 para mulheres), ativo (1,29 para homens e 1,27 para mulheres) (IOM, 2005).

Homens: NEE = 1086 – (10,1 x idade [anos]) + NAF x (13,7 x peso [kg] + 416 x altura [m])

Mulheres: NEE = 448 – (7,95 x idade [anos]) + NAF x (11,4 x peso [Kg] + 619 x altura [m])

Os indivíduos foram classificados pelo NAF segundo o tipo de atividade realizada em (IOM, 2005):

Sedentário: atividades domésticas de esforço leve a moderado, caminhadas para atividades relacionadas com o cotidiano, ficar sentado por várias horas;

Puco ativo: atividades relacionadas ao NAF sedentário + 30 a 60 minutos de atividades moderadas diárias (caminhar 5 a 7 km/h, andar de bicicleta, fazer hidroginástica, ...);

Ativo: atividades relacionadas ao NAF sedentário + no mínimo 30 a 60 minutos de atividades moderadas (ginástica aeróbica, corrida, natação, jogar tênis ...).

4.4.3 Composição Corporal

A composição corporal foi medida por absorciometria de raios x com energia dupla (DXA) de corpo inteiro, usando o aparelho *GE Lunar Prodigy* (GE Medical Systems, Madison, WI USA), com software Encore 2007 versão 11.4 (GOMES – SANTOS *et al*., 2014).

A técnica da DXA mensura a gordura corporal, usando um modelo de três compartimentos, no qual o tecido adiposo, ósseo e massa magra atenuam a energia dos raios-X de forma tecido-específica. Os raios-X neste método têm potência constante e um filtro de extremidade cerium, para gerar dois picos de energia (40 KeV e 70 KeV). Assim, a atenuação do tecido mole pode ser medida e não estimada. O fluxo de fóton de um feixe de raios-X é maior que o fluxo de fóton do isótopo 153 Gd tendo como vantagem a redução do tempo do exame e da radiação. A DXA é bastante confiável, com erro padrão estimado para o conteúdo mineral ósseo total e para a densidade mineral óssea, de 50 g e < 0.01 g/cm^2, ou 1.8% e 0,8%, respectivamente (VAN DER KOOY; SEIDELL, 1993). Este método utiliza software especial para composição corporal, e mede a quantidade e a distribuição percentual segmentar e total da massa óssea, gorda e magra em cada segmento do corpo. Fornece uma medida localizada da gordura corporal, quantificando-a nas diferentes regiões do corpo, como região truncal (gordura localizada abaixo do queixo, delineada por uma linha vertical entre a fossa glenoidea esquerda e direita e delimitada lateralmente pelas costelas e a região delineada pelas linhas oblíquas que cruzam o colo do fêmur e convergem até a sínfise púbica) e região de extremidade ou periférica (inclui toda massa gorda abaixo destas linhas oblíquas, que compreende coxas, pernas e pés e a gordura da região que se estende fora da fossa glenoidea direita e esquerda e compreendem braços, antebraços e mãos) (Figura 4). Contudo, a DXA não distingue o tipo de adiposidade no que se refere à sua localização específica, em gordura subcutânea ou superficial e visceral ou profunda (HEYWARD, 2001).

Todos os exames foram realizados com o mesmo operador, seguindo critérios rigorosos de posicionamento. O instrumento sofre alterações dependendo da espessura do indivíduo,

estimada pela idade, altura e peso. Todos os participantes estavam com roupas leves e sem objetos de metal. O percentual de gordura foi calculado, dividindo o peso da massa gorda pelo peso corporal total. O percentual de gordura truncal e de extremidade foi calculado dividindo o peso da gordura truncal e da periférica pela quantidade total de gordura corporal. Do total de 23 indivíduos com DIGH dois não realizaram o DXA e catorze destes já haviam feito o exame em estudo anterior (GOMES – SANTOS *et al*., 2014).

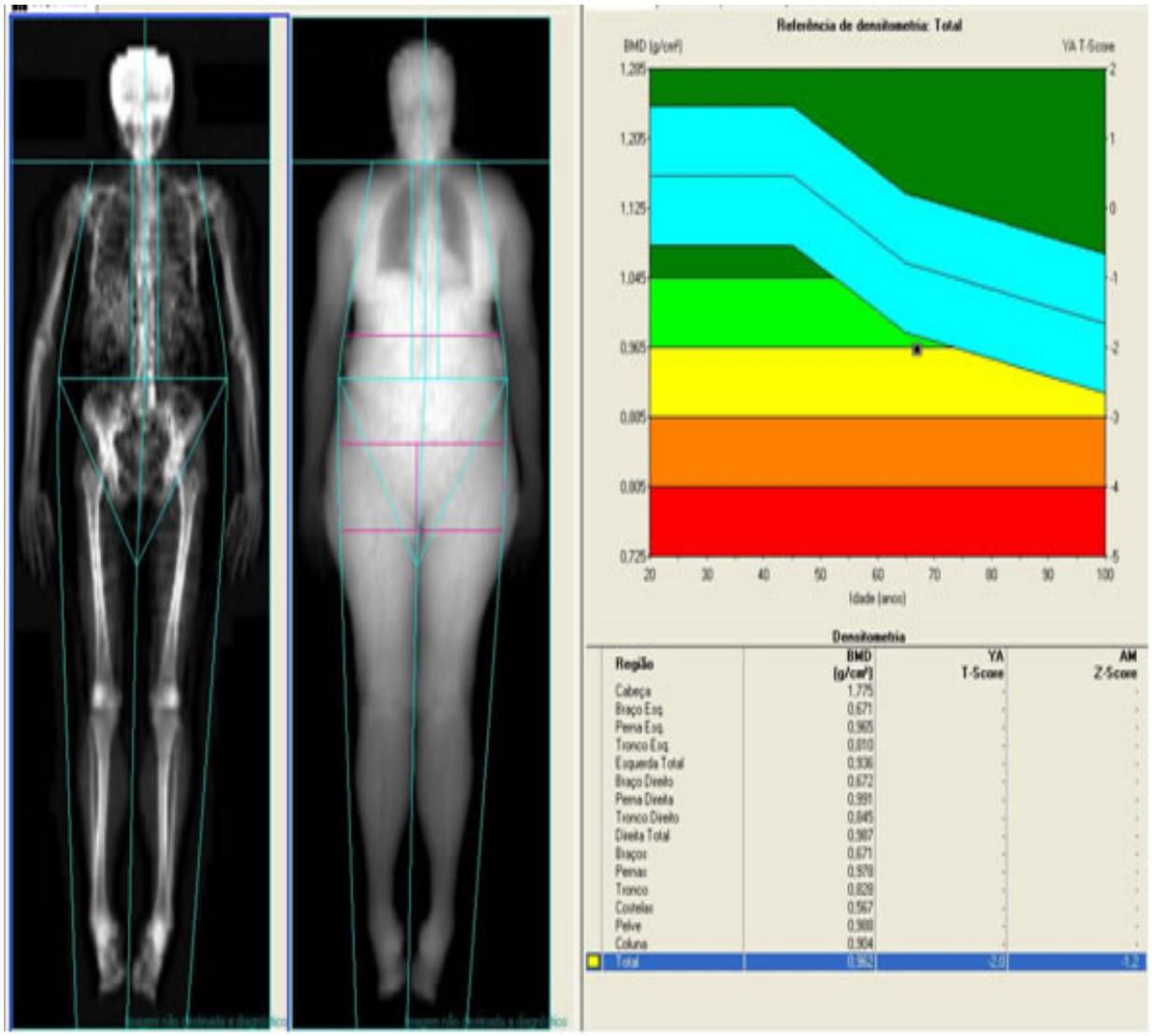

Figura 4. DXA de corpo inteiro, para avaliação da gordura corporal total e regional (truncal e periférica) (Santos, 2014).

4.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados para as variáveis com distribuição normal foram expressos em média e desvio-padrão (SD) e os com distribuição não normal em mediana e distância interquartílica.

Na análise dos cálculos foi utilizado o Teste T-Student para as variáveis de distribuição normal e Mann Whitney U-teste para as de distribuição assimétrica (IEE / NEE, valores de proteína absolutos (g) e corrigidos pelo peso corporal (g / kg). O teste de correlação de Pearson foi utilizado para a correlação entre a idade ea EEI. Foi utilizado o software SPSS/PC 20.0 (SPSS, 2011). Foi considerada significância estatística de 5 % ($p < 0,05$).

4.6 ASPECTOS ÉTICOS

Este estudo é um desdobramento do projeto de pesquisa "*Conseqüências de deficiência isolada e vitalícia do GH"* e foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Federal de Sergipe com o parecer de número 043/204 e registro no CONEP sob o número 10212 (ANEXO A). Todos os participantes assinaram Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (APÊNDICE B).

5 RESULTADOS

Os resultados demográficos, antropométricos e de composição corporal estão apresentados na Tabela 2. Os indivíduos com DIGH apresentaram menores valores para as variáveis peso, altura, massa gorda (kg) e massa magra (kg). A variável IMC foi menor nos indivíduos com DIGH quando expressas em valores EDP.

Tabela 2. Avaliação Demográfica, Antropométrica e de Composição Corporal dos Indivíduos com DIGH e dos Controles.

	DIGH (n=24)	**Controles (n=23)**	**P**
Idade (Anos)	47,92 (14,92)	48,87 (15,31)	0,830
Faixa	26 - 76	26 - 76	
Sexo (Masculino)	12	11	0,883
Peso (Kg)	37,54 (6,41)	70,35 (12,86)	< 0,0001
Faixa	23,1 - 53	47 - 90	
EDP Peso	-5,62 (2,35)	0,49 (1,03)	< 0,0001
Faixa	-9,91 – 0,70	-1,63 – 1,65	
Altura (m)	1.25 (0.092)	1,64 (0,11)	< 0,0001
Faixa	1,10 – 1,36	1,43 – 1,83	
EDP Altura	-7,84 (1,35)	-1,13 (1,07)	< 0,0001
Faixa	-9,99 - -6,18	-3,45 - -0,70	
IMC (Kg/m²)	24,48 (5,4)	26,13 (3,03)	0,204
Faixa	16,22 – 36,2	20,52 – 31,22	
EDP IMC	0,05 (1,83)	1,07 (0,92)	0,020
Faixa	-3,930 – 2,987	-1,141 – 2,177	
Massa Gorda (Kg)	12,67 (4,90)	23,69 (6,60)	< 0,0001
Faixa	4,812 – 21,540	8,625 – 34,169	
Massa Magra (Kg)	23,23 (5,18)	43,61 (9,79)	< 0,0001
Faixa	14,157 – 32,277	27,967 – 55,911	
Massa Gorda (%)	35,34 (10,87)	35,29 (7,74)	0,987
Faixa	16,30 – 52,20	14,60 – 42,70	

Os dados estão expressos em média (desvio padrão); IMC: Índice de Massa Corporal; EDP: Escore de Desvio-Padrão. Abaixo de cada linha, são mostrados as faixas dos valores mínimos e máximos.

A tabela 3 mostra a IEE, NEE e a quantidade diária consumida dos macronutrientes, (carboidrato, proteína e lipídeo). A IEE e NEE foi menor no grupo com DIGH, mas quando corrigida pelo peso corporal o consumo dos indivíduos com DIGH foi maior (p = 0,005). A relação IEE / NEE foi semelhante nos dois grupos e ambos os grupos tiveram um consumo energético superior à necessidade energética estimada. Os valores absolutos de todos os macronutrientes ingeridos foram menores no grupo com DIGH, ao serem corrigidos pelo peso corporal o consumo destes indivíduos foi superior aos controles, para os carboidratos (p = 0,005), proteínas (p <0,0001) e lípidos (p = 0,029). Os indivíduos com DIGH consomem em valores percentuais mais proteínas (p <0,0001), menos carboidratos (p = 0,013) e lipídios similar em comparação aos controles. Indivíduos com DIGH e controles apresentam o mesmo número de refeições.

Houve uma correlação negativa entre idade e IEE ao agrupar os dois grupos analizados (r = - 0,585, p = 0,003), nos indivíduos com DIGH separadamente (r = - 0,345, p = 0,011) e nos controles (r = - 0,490, p = 0,017).

Tabela 3. Avaliação da Ingestão Energética Estimada (IEE) e da Necessidade Energética Estimada (NEE) de 24 Indivíduos com DIGH e 23 Controles.

	DIGH (n=24)	**Controles (n=23)**	**P**
Ingestão Energética Estimada (IEE) Kcal	1691,5 (604,50)	2421,12 (686,02)	< 0,0001
Necessidade Energética Estimada (NEE) Kcal	1479,4 (273,10)	2187,0 (454,50)	< 0,0001
IEE/Peso (Kg) Kcal/Kg	45,89 (16,83)	34,57 (7,88)	0,005
IEE/NEE Kcal/Kcal	1,12 (0,27)	1,16 (0,30)	0,865
Carboidrato (g)	232,63 (77,86)	323,81 (92,52)	0,001
Proteína (g)	80,39 (33,55)	95,54 (59,13)	0,03
Lipídios (g)	50,24 (21,11)	73,53 (26,55)	0,002
Carboidrato (g/kg)	6,41 (2,55)	4,67 (1,27)	0,005
Proteína (g/kg)	2,11 (0,92)	1,46 (0,66)	< 0,0001
Lipídios g/kg	1,38 (0,65)	1,04 (0,33)	0,029
Carboidrato (%)	62,90 (4,11)	66,27 (4,85)	0,013
Proteína (%)	23,22 (4,22)	19,23 (2,60)	< 0,0001
Lipídios (%)	14,64 (4,74)	14,50 (3,19)	0,907

Valores expressos em média (desvio padrão), Exceto para: IEE / NEE; proteínas (g) e de grama / peso (g / kg) expressos em mediana (distância interquatílica).

O gráfico 1 mostra a IEE, NEE, IEE/Peso, IEE/NEE entre indivíduos com DIGH e controles.

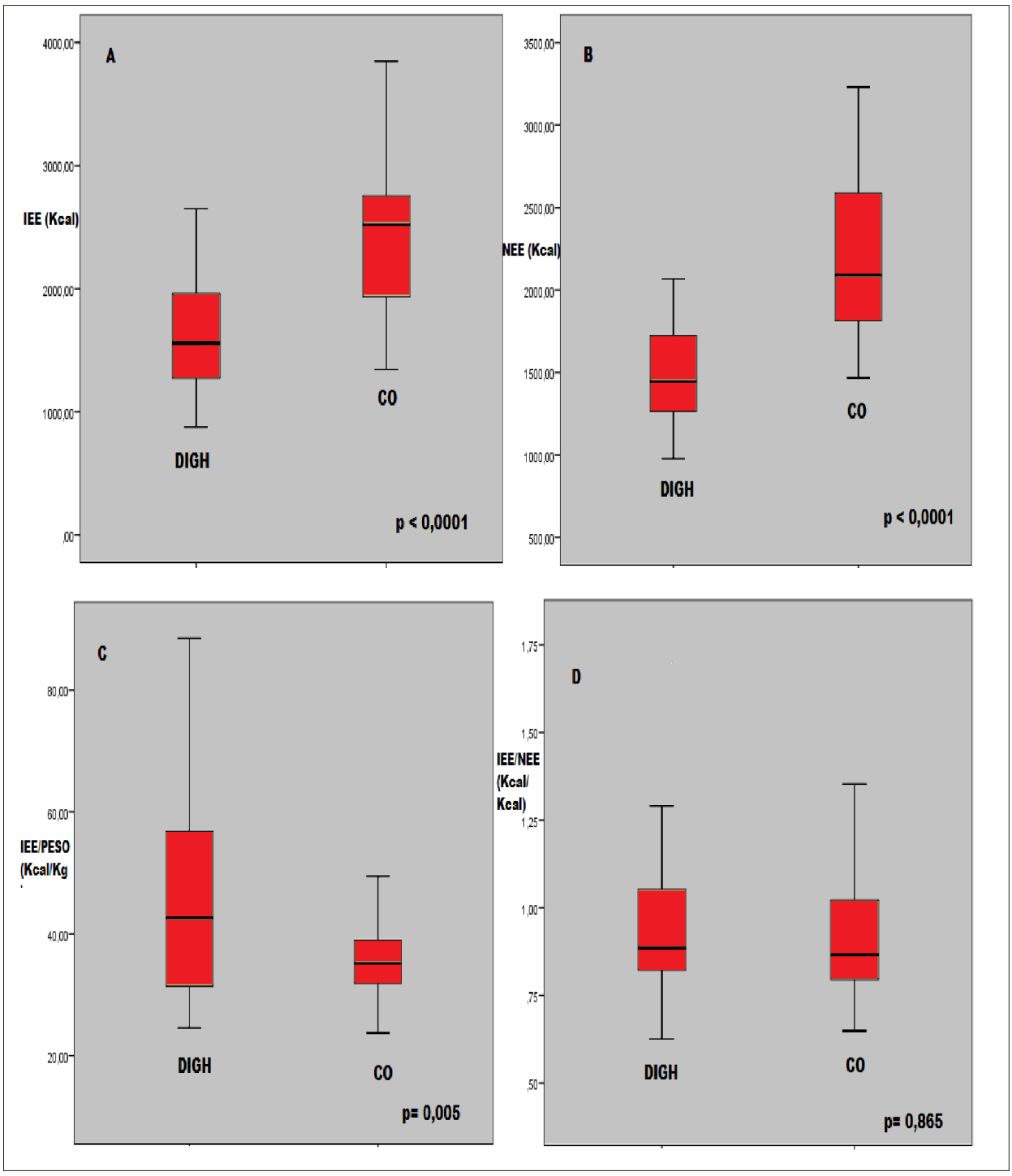

Gráfico 1. Comparação da Ingestão Energética Estimada (IEE) (A); Necessidade Energética Estimada (NEE) (B); Ingestão Energética Estimada pelo Peso (IEE/Peso) (C); Ingestão Energética Estimada pela Necessidade Energética Estimada (IEE/NEE) (D) entre indivíduos com DIGH (n=24) e controles (CO) (n=23).

O gráfico 2 mostra a quantidade diária consumida dos macronutrientes (carboidrato, proteína e lipídeo) em valores percentuais.

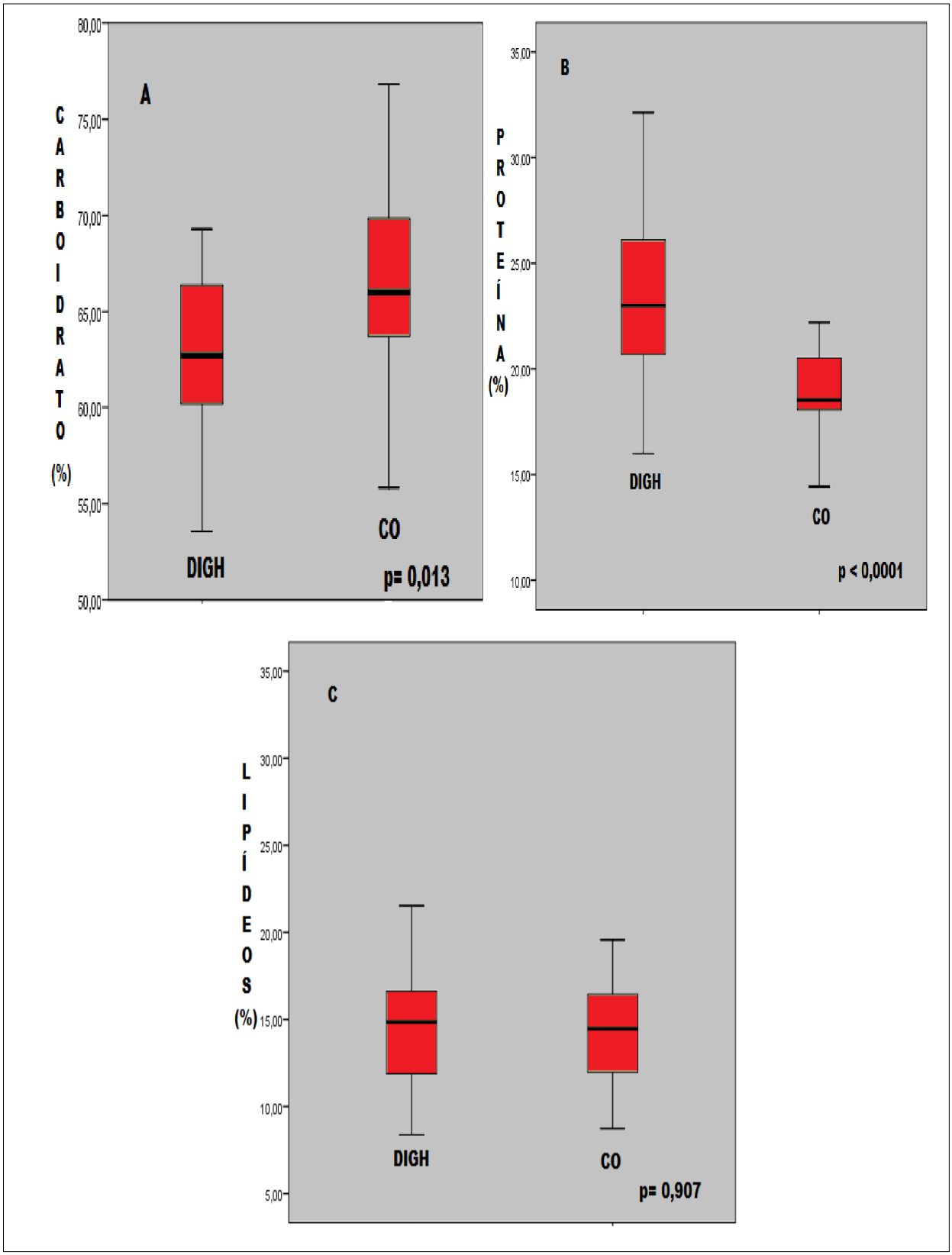

Gráfico 2 - Comparação do Consumo Percentual de Carboidrato (%) (A); Consumo Percentual de Proteína (%) (B); Consumo Percentual de Lipídeos (%) (C) entre indivíduos com DIGH (n=24) e controles (CO) (n=23).

As figuras 5, 6, 7, 8 mostram o tamanho do prato e o tamanho corporal de vários indivíduos com a DIGH de Itabainainha. A figura 9 mostra o tamanho do prato de um dos controles desta pesquisa com GH normal.

Figura 5. Refeição de uma mulher com DIGH residente em Itabaianinha (a).

Figura 6. Refeição de indivíduos com DIGH residentes em Itabaianinha (b).

Figura 7. Refeição de indivíduos com DIGH residentes em Itabaianinha (c).

Figura 8. Refeição de indivíduo com DIGH residentes em Itabaianinha (d).

Figura 9. Refeição de controle com GH normal.

6 DISCUSSÃO

O principal achado deste trabalho é que os indivíduos adultos com DIGH apresentam maior IEE, corrigida pelo peso corporal em comparação aos controles pareados e ambos os grupos tiveram um consumo energético superior à necessidade energética estimada. Estas contestações parecem contraditórias, visto que a maioria dos conceitos sobre ingestão alimentar é de indivíduos com DGH adquiridas na idade adulta do tipo AOGHD, na qual se observa uma redução significativa da IEE e a reposição de GH levou um aumento da fome fisiológica, sem efeitos na IEE ou na escolha dos macronutrientes (DEEPAK *et al*., 2008). Alguns estudos mostram que a reposição de GH aumenta o gasto de energia em paralelo com o aumento da massa magra (SALOMON *et al*., 1989; SNEL *et al*., 1995). Sendo assim, podemos afirmar que as consequências na vida dos indivíduos com DIGH não tratada são diferentes dos com AOGHD (AGUIAR-OLIVEIRA; SALVATORI, 2011). A DGH da nossa coorte é congênita (desencandeia possíveis mecanismos adaptativos) e tem como principal característica o fato de ser "isolada". Por outro lado, existem várias etiologias para AOGHD, muitas vezes associada à cirurgia hipofisária, irradiação, e diversas terapias de reposição de difícil titulação. Esses fatores não são encontrados no modelo com DIGH devido à mutação nula no GHRH*R*. Sendo assim, outros fatores podem atuar no consumo alimentar dos indivíduos com AOGHD.

Infelizmente, não há dados de IEE em humanos com DIGH genética para comparar com os resultados desta pesquisa. Serão feitas comparações com dados obtidos em animais (camundongos) com GHRHKO e indivíduos humanos com resistência ao GH devido à mutação com inativação no receptor do GH (Síndrome de Laron).

É importante destacar que os dados de IEE e NEE dos indivíduos com DIGH são muito semelhantes aos de camundungos machos com GHRHKO. Estes camundungos apresentam aumento relativo na gordura subcutânea e abdominal, também ingerem mais alimentos em relação aos controles normais (corrigidos pelo peso corporal) em dois meses de observação (RECINELLA *et al.*, 2013). Recentemente, verificou-se que estes animais apresentam um aumento na atividade locomotora e termogênica, fatores que podem contribuir para proteção contra o ganho de peso (LEONE *et al*., 2015). Infelizmente, não foram mensuradas essas duas variáveis na coorte com DIGH, mas ao trabalhar por mais de 20 anos com estes indivíduos, observou-se que eles são muito ativos, com menos cansaço quando submetidos à mesma atividade física de pessoas normais da mesma região. Essa alta resistência física é um recurso fundamental para a ótima qualidade de vida (BARBOSA *et al*., 2009), a qual permite a

sobrevivência desses indivíduos em um área muito isolada da zona rural de Itabaianinha, com acesso limitado a alimentos, já que eles precisam trabalhar mais do que vizinhos normais para a sobrevivência. Com isso, a maior IEE nos indivíduos adultos com DIGH (corrigida pelo peso corporal), pode ser justificada pela energia extra necessária para este trabalho. Portanto, é possível que alguns indivíduos com DIGH (semelhantes à GHRHKO ratos) podem ter atividade locomotora relativamente mais elevada.

Os dados de IEE em humanos com deficiência no receptor do GHRHR são muito semelhantes aos de ratos (GHRHKO), contudo há diferenças nos indivíduos com deficiência humana no receptor do GH (nanismo de Laron), visto que a obesidade deste último grupo não pode ser explicada pelo aumento da ingestão calórica, nem pelo hipometabolismo (LARON; GINSBERG; VAISMAN, 2011; GINSBERG *et al*., 2009). Os autores afirmaram que um dos possíveis fatores envolvidos na obesidade da síndrome de Laron seria a atividade física reduzida. Dado que difere dos indivíduos com DIGH, os quais são extremamente ativos. Esta característica pode explicar o menor grau de obesidade neles do que nos indivíduos de Laron (LARON; GINSBERG; VAISMAN, 2011). No entanto, outras explicações são necessárias. Embora as duas síndromes apresentem várias características semelhantes, os efeitos metabólicos da deficiência isolada de GH e da resistência ao GH são diferentes, especialmente porque os indivíduos com a mutação GHRHR secretam quantidades pequenas de GH, mas detectáveis (SALVATORI *et al*., 2006), o que pode contribuir para uma lipólise residual enquanto no modelo do Laron esta ação é completamente perdida, uma vez que, apesar de terem altas concentrações de GH, este não é funcionante. Ao levar em consideração essa hipótese, a obesidade da síndrome de Laron é mais acentuada do que a encontrada no modelo com DIGH (LARON; GINSBERG; VAISMAN, 2011).

Outra diferença é o consumo alimentar. Enquanto indivíduos com DIGH consomem proporcionalmente mais proteínas, indivíduos portadores da síndrome de Laron ingerem mais gordura (LARON; GINSBERG; VAISMAN, 2011). A causa para esta preferência dietética ainda não é conhecida, contudo, sabe-se que em condições de excesso de alimentação espontânea, todo o excesso de ingestão de lípideo é armazenado como gordura no corpo, e as reservas de gordura têm cerca de seis vezes a energia das proteínas (GALGANIAND; RAVUSSIN, 2008). Ressalta-se também, que a proteína é um macronutriente de digestibilidade e armazenamento mais lento. Pesquisas apontam que dietas com maior concentração de proteína, em especial as de origem vegetal, podem ser mais eficazes para melhorar o perfil lipídico e a ação da insulina que as dietas ricas em gordura (SCHUSTER; OLIVEIRA; DAL BOSCO, 2015). Sendo assim, este maior consumo de gordura dietética pode explicar a

obesidade mais acentuada nos indivíduos com a síndrome de Laron. Outra razão hipotética para o padrão dietético dos indíviduos com DIGH pode ser a ofertar de orientações nutricionas na coorte com DIGH, as quais podem influenciar a qualidade da dieta. No entanto, dada a sua longevidade normal (AGUIAR-OLIVEIRA *et al*., 2010), o aconselhamento nutricional específico ainda não foi realizado. Nesta pesquisa não correlacionamos a escolha dos macronutrientes com os níveis educacionais e sociais, variáveis que poderiam influenciar a qualidade da dieta. No entanto, ambos os grupos têm a mesma formação educacional e social.

O maior consumo de energia corrigida pelo peso corporal indica um possível aumento da fome em indivíduos com DIGH, embora este dado não ter sido completamente avaliado pela escala visual analógica ou outras técnicas quantitativas (STUBBS *et al*., 2000). Como GH inibe a liberação do peptídeo orexígeno grelina (KOJIMA *et al*., 1999; HOWARD *et al*., 1996; CASTAÑEDA *et al.*, 2010), é tentador especular que os indivíduos com DIGH têm uma maior secreção de grelina, resultando em uma maior ingestão calórica. Lamentavelmente, a medição da grelina do soro ainda não foi possível neste grupo, devido à falta de disponibilidade de laboratório local capaz de realizar esta medida, e problemas logísticos no transporte de amostras biológicas.

O presente trabalho tem algumas limitações. As principais consistem na utilização de medidas indiretas para mensurar a IEE e NEE. No entanto, foi utilizado para a avaliação da IEE o valor médio de três R24h, uma das ferramentas mais utilizadas em nutrição e epidemiologia na avaliação do consumo alimentar individual e da dieta total de sete, três, ou dois dias (SALVADOR; SERRA-MAJEM; RIBAS-BARBA, 2015; GINSBE *et al*., 2009; SARTER *et al*., 2015; LIU *et al*., 2013). Para a avaliação da NEE, foram utilizadas as equações das DRIs, a qual estima as necessidades de energia e tem uma excelente correlação com o valor mensurado de NEE total, a partir do método da água duplamente marcada, o qual é considerado padrão-ouro para esta avaliação (BANDINI; LIVIDINI; PHILLIPS, 2013). Infelizmente, por razões logísticas, não foi possível realizar a análise de calorimetria indireta.

Em resumo, os indivíduos com DIGH devido a uma a mutação nula no receptor do GHRH consomem proporcionalmente mais do que os controles com GH suficiente da mesma região. Isso pode proporcionar uma vantagem adaptativa para os indivíduos de pequeno porte em um ambiente com acesso limitado a alimentos. O mecanismo para este aumento da ingestão calórica ainda não foi estabelecido.

7 CONCLUSÕES

- Os indivíduos com DIGH por mutação nula no GHRHR consomem quando corrigido pelo peso corporal, proporcionalmente mais energia e todos os macronutrientes que os controles e em valores absolutos apresentam menores valores para as duas variavéis. Ao levarmos em consideração os valores percentuais dos macronutrientes percebemos um maior consumo de proteínas, menor de carboidratos e similar de lípideos nos indivíduos com DIGH.
- A necessidade energética estimada dos indivíduos com DIGH foi menor que o grupo controle. A relação da ingestão energética pela necessidade energética estimada foi semelhante nos dois grupos. Ambos os grupos apresentam uma IEE superior a suas NEE.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AACE. American Association of Clinical Endocrinologists. **Medical guidelines for clinical practice for growth hormone use in adults and children.** Growth Hormone Guidelines, Endocr Pract. v. 9, n. 1, p. 64-76, 2003.

AGUIAR-OLIVEIRA M. H.; SALVATORI R. Lifetime Growth Hormone (GH) Deficiency: impact on growth, metabolism, body composition, and survival capacity. In: Springer Science + Business Media, LLC. **Handbook of Growth and Growth Monitoring in Health and Disease.** Ed. V.R. Preedy, 2011. Chapter ID 160. SPB-192689.

AGUIAR-OLIVEIRA, M. H. GILL, M. S.; BARRETTO, E. S. A.; ALCÂNTARA, M. R. S.; MIRAKI-MOU, F. D, MENEZES, C. A.; SOUZA, A. H. O.; MARTINELLI, C. E.; PEREIRA, F. A.; SALVATORI, R.; LEVINE, M. A.; SHALET, S. M.; CAMACHO-HUBNER, C.; CLAYTON, P. E. Effect of severe growth hormone (GH) deficiency, due to a mutation in the GH-releasing hormone receptor, on insulin-like growth factors (IGFs), IGF-binding proteins, and ternary complex formation throughout life. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 84, n. 11, p. 4118-4126, 1999.

AGUIAR-OLIVEIRA, M. H.; OLIVEIRA, F. T.; PEREIRA, R. M. C.; OLIVEIRA, C. R. P.; BLACKFORD, A.; VALENÇA, E. H. O.; SANTOS, E. G.; GOIS-JUNIOR, M. B.; MENEGUZ-MORENO, R. A.; ARAUJO, V. P.; OLIVEIRA-NETO, L. A.; ALMEIDA, R. P.; SANTOS, M. A.; FARIAS, N. T.; SILVEIRA, D. C. R.; CABRAL, G. W.; CALAZANS, F. R.; SEABRA, J. D.; LOPES, T. F.; RODRIGUES, E. O.; PORTO, L. A.; OLIVEIRA, I. P.; MELO, E. V.; MARTARI, M.; SALVATORI, R. Longevity in untreated congenital growth hormone deficiency due to a homozygous mutation in the GHRH receptor gene. **J Clin Endocrinol Metab.**, v. 95, n. 2, p. 714–721, 2010.

ALCÂNTARA, M. R. S; SALVATORI, R.; SILVA, P. R. A.; NÓBREGA, L. M. A., CAMPOS, V. S.; OLIVEIRA, E. C. O.; OLIVEIRA, M. H. S.; SOUZA, A. H. O.; AGUIAR-OLIVEIRA, M. H. Thyroid Morphology and Function in Adults with Untreated Isolated Growth Hormone Deficiency. **J Clin Endocrinol Metab,** v. 91, n. 3, p. 860–864, 2006.

ANISIMOV, V. N.; BARTKE, A. A. The key role of growth hormone–insulin–IGF-1 signaling in aging and cancer. **Critical Reviews in Oncology/Hematology**. v. 87, n. 3, p. 201–223, 2013.

ARGETSINGER, L. S.; CAMPBELL, G. S.; YANG X.; WITTHUHN B. A.; ILVENNOINEN, O.; IHLE, J. N.; et al. Identification of JAK2 as a growth hormone receptor-associated tyrosine kinase. **Cell.** v.74, p. 237-244, 1993.

ARVAT, E; MACCARIO, M.; DI VITO, L.; BROGLIO, F.; BENSO, A.; GOTTERO, C.; PAPOTTI, M.; MUCCIOLI, G.; DIEGUEZ, C.; CASANUEVA, F. F,; DEGHENGHI, R.; CAMANNI, F.; GHIGO, E. Endocrine activities of ghrelin, a natural growth hormone secretagogue (GHS), in human: comparison and interections with hexarelin, a nonnatural peptidyl GHS, and GH-releasing hormone. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 86, n. 3, p. 1169-1174, 2001.

BANDINI, L. G.; LIVIDINI, K. PHILLIPS, S. M. Must A. Accuracy of Dietary Reference Intakes for determining energy requirements in girls1–3 Linda. **Am J Clin Nutr.** v. 98, p. 700–704, 2013.

BARBOSA, J. A. R.; SALVATORI, R.; OLIVEIRA, C. R. P.; PEREIRA, R. M. C.; FARIAS, C. T.; BRITTO, A. V. O.; FARIAS, N. T.; BLACKFORD A.; AGUIAR-OLIVEIRA, M. H. Quality of life in congenital, untreated, lifetime isolated growth hormone deficiency. **Psychoneuroendocrinology.** v. 34, n. 6, p. 894-900, 2009.

BARRETO, V. M. P.; D'ÁVILA, J. S.; SALES, N. J.; GONÇALVES, M. I. R.; SEABRA J. D.; SALVATORI, R.; AGUIAR-OLIVEIRA, M. H. Laryngeal and vocal evaluation in untreated growth hormone deficient adults. **Otolaryngology–Head and Neck Surgery**, v. 140, n. 1, p. 37-42, 2009.

BARRETO-FILHO, J. A. S.; ALCÂNTARA, M. R. S.; BARRETO, M. A.; SOUSA, A. C. S.; BASTOS, V.; SOUZA, A. H.; PEREIRA, R. M. C.; CLAYTON, P. E.; GILL, M. S.; AGUIAR-OLIVEIRA, M. H. Familial isolated growth hormone deficiency is associated with increased systolic blood pressure, central obesity, and dyslipidemia. **J Clin Endocrinol Metab.** v. 87, n. 5, p. 2018–2023, 2002.

BARRETTO, E. S. A.; GILL, M. S.; FREITAS, M. E. S.; MAGALHÃES, M. M. G.; SOUZA, A. H. O.; AGUIAR-OLIVEIRA, M. H.; CLAYTON, A. E. Serum leptin and body composition in children with familial GH deficiency (GHD) due to a mutation in the growth hormone-releasing hormone (GHRH) receptor. **Clin Endocrinol (Oxf).** v. 51, n. 5, p. 559–564, 1999.

BUENO A. L.; CZEPIELEWSKI M. A. O recordatório de 24 horas como instrumento na avaliação do consumo alimentar de cálcio, fósforo e vitamina D em crianças e adolescentes de baixa estatura. **Rev. Nutr., Campinas.** v. 23, n. 1, p. 65-73, 2010

CASTAÑEDA, T. R.; TONG, J.; DATTA, R.; CULLER, M.; TSCHÖP, M. H. Ghrelin in thr regulation of body and metabolism. **Frontiers in Neuroendocrinology**. v. 31, n. 1, p.44–46. 2010.

COLE, T. J.; FREEMAN, J. V.; PREECE, M. A. British 1990 growth reference centiles for weight, height, body mass index and head circumference fitted by maximum penalized likelihood, **Statistics in Medicine**. v. 17, p. 407-429, 1998.

CONCEIÇÃO, F. L.; BOGUSZEWSKI, C. L.; MEISTER, L. H. F.; ZANINELLI, D. C. T.; RADOMINSKI, R. B.; KNOEPFELMACHER, M.; VAISMAN, M. Deficiência de GH em Adultos: Resultados do Estudo Multicêntrico Brasileiro. **Arq. Bras. Endocrinol. Metab.** V. 47, n.4, p. 312-322, 2003.

CRUZAT, V. F.; JÚNIOR, J. D.; TIRAPEGUI, J.; SCHNEIDER, C. D. Hormônio do crescimento e exercício físico: considerações atuais. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences.** v. 44, n. 4, p. 549-562, 2008.

DEEPAK, D.; DAOUSI, C.; BOYLAND, E.; PINKNEY, J. H.; WILDING, J. P. H.; MACFARLANE, I. A. Growth hormone and changes in energy balance in growth hormone deficient adults. **European Journal of Clinical Investigation**. v. 38, n. 9, p. 622-627, 2008.

FROTA, K. M. G.; MATIAS, A. C. G.; ARÊAS, J. A. G. Influence of food components on lipid metabolism: scenarios and perspective on the control and prevention of dyslipidemias. **Ciênc. Tecnol. Aliment.** v. 30, n. 1; p. 7-14, 2010.

GALGANIAND, J. RAVUSSIN, E. Energy metabolism, fuel selection and body weight regulation. **Int J Obes (Lond).** v. 32, p. S109–S119, 2008.

GINSBERG, S.; LARON, Z.; BED, M. A.; VAISMAN, N. The obesity of patients with Laron syndrome is not associated with excessive nutritional intake. **Obes Res Clin Prac.t.** v. 3, p. 3-8, 2009.

GLEESON, H. K.; BARRETO, E. S.; SALVATORI, R.; COSTA, L.; OLIVEIRA, C. R.; PEREIRA, R. M.; CLAYTON, P.; AGUIAR-OLIVEIRA, M. H. Metabolic effects of growth hormone (GH) replacement in children and adolescents with severe isolated GH deficiency due to a GHRH receptor mutation. **Clin Endocrinol (Oxf),** v. 66, n. 4, p. 466–474, 2007.

GOMES- SANTOS, E.; SALVATORI, R.; FERRÃO, T. O.; OLIVEIRA, C. R. P.; DINIZ, R. D. C. A.; SANTANA J. A. M.; PEREIRA F. A.; BARBOSA R. A. A.; SOUZA A. H. O.; MELO, E. V.; PEREIRA, C. C. E.; SANTOS- OLIVEIRA, A. A. O.; OLIVEIRA, I. A. S.; MACHADO, J. A.; JÚNIOR, F. J. S.; BARRETO-FILHO, J. A. S.; AGUIAR-OLIVEIRA, M. H. Increased Visceral Adiposity and Cortisol to Cortisone Ratio in Adults With Congenital Lifetime Isolated GH Deficiency. **J Clin Endocrinol Metab.** v**.** 99, n. 9, p. 3285–3289, 2014.
HERRINGTON J.; CAETER-SU. Signaling pathways activated by the GH receptor. **Trends Endocrinol Metab.** v. 12, p. 252-257, 2001.

HEYWARD, V. ASEP methods recommendation: body composition assessment. **J Exercise Physiol.**, v. 4, n. 4, p. 1-12, 2001.

HO, K.Y.; VELDHUIS, J. D.; JOHNSON, M. L.; FURLARETTO, R.; EVANS, K.G.; ALBERTI, K. G.; THORNER, M. O. Fasting enhances growth hormone secretion and amplifies the complex rhythms of growth hormone secretion in man. **J Clin Invest.** v. 81, n.4, p. 968 –975, 1988.

HOWARD, A. D.; FEIGHNER, S. D.; CULLY, D. F.; ARENA, J. P.; LIBERATOR, P. A.; A receptor in pituitary and hypothalamus that functions in growth hormone release. **Science**. v. 273, n. 5277, p. 974-977, 1996.

IOM/ Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intakes for energy, carbohydrate, fiber, fat, fatty acids, cholesterol, protein, and amino acids (Macronutrients). **The National Academies Press.** v. 1, p 1-1358, 2005.

IWAKURA, H.; KANGAWA, K.; KAZUWA, N. The regulation of circulating ghrelin – with recent updates from cell-based assays. **Endocrine Journal Advance Publication**. v. 62, n. 2. p. 107-122, 2015.

KANETY, H.; HEMI, R.; GINSBERG, S.; PARIENTE, C.; ISSACHAR, E.; BARHOD, E.; FUNAHASHI, T.; LARON, Z. Total and high molecular weight adiponectin are elevated in patients with Laron syndrome despite marked obesity. **Eur J Endocrinol.** v. 161, p. 837-844, 2009.

KOJIMA, M.; HOSODA, H.; DATE, Y.; NAKAZATO, M.; MATSUO, H. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. **Nature**. v. 402, p. 656-660, 1999.
LARON, Z. The adipose tissue in patients with Laron syndrome. IN: LARON Z.; KOPCHICK J. J. **Laron syndrome – from man to mouse.** Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag. 2011. cap. 12. p. 125–134.

LARON, Z.; GINSBERG, S.; LILOS, P.; ARBIV, M.; VAISMAN, N. Body composition in untreated adult patients with Laron syndrome (primary GH insensitivity). **Clin Endocrinol (Oxf***)*, v. 65, n. 1, p. 114–117, 2006.

LARON, Z.; GINSBERG, S.; VAISMAN, N. Investigations to determine the cause of obesity in patients with Laron syndrome. IN: LARON Z.; KOPCHICK J. J. **Laron syndrome – from man to mouse.** Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag. 2011. cap. 13. p. 135–142.

LEONE, S.; CHIAVAROLI, A.; SHOHREH, R.; FERRANTE, C.; RICCIUTI, A.; MANIPPA, F.; RECINELLA, L.; NISIO, C. D.; ORLANDO, G.; SALVATORI, R.; VACCA, M.; BRUNETTI, L. Increased locomotor and thermogenic activity in mice with targeted ablation of GHRH gene. **Growth Hormone & IGF Research.** v. 25, n. 2, p. 80-84, 2015.

LIU, L.; WANG, P. P.; ROEBOTHAN, B.; RYAN A.; TUCKER, C. S.; COLBOURNE, J.; BAKER, N.; COTTERCHIO, M.; YI, Y.; SUN. G. Assessing the validy of a self-administered food-frequency questionnaire (FFQ) in the adult population of newfoundland and labrador, Canada. **Nutr J.** v. 12, p. 1-9, 2013.

LUQUE, R. M.; LIN, Q.; CÓRDOBA-CHACÓN, J.; SUBBAIAH, P. V.; BUCH, T.; WAISMAN, A.; VANKELECOM, H.; KINEMAN, R. D. Metabolic impact of adult-onset, isolated, growth hormone deficiency (AOiGHD) due to destruction of pituitary somatotropes. **Plos One.** v. 6, n. 1, p. 1-11, 2011.

MARTINELLI, C. E. J.; AGUIAR-OLIVEIRA, M. H. Crescimento normal: avaliação e regulação endócrina. In: ANTUNES-RODRIGUES, J. et al**. Neuroendocrinologia básica e aplicada.** Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005. p. 366-389.

MOLITCH, M. E.; CLEMMONS, D. R.; MALOZOWSKI, S.; MERRIAM, G. R.; SHALET, S. M.; VANCE, M. L. Evaluation and treatment of adult growth hormone deficiency: an endocrine society clinical practice guideline. **J Clin endocrinol metab.** v. 91, n. 5, p. 1621–1634, 2006.

MOLLER, N.; GJEDSTED, J.; GORMSEN, L.; FUGLSANG, J.; DJURHUUS, C. Effects of growth hormone on lipid metabolism in humans. **Growth Horm IGF Res**. v. 13, p. 18-21, 2003.

MURRAY, R. A.; MAHESHWARI, H. G.; RUSSEL, E. J.; BAUMANN, G. Pituitary hypoplasia in patients with a mutation in the growth hormone-releasing hormone receptor gene. **Am J Neuroradiol.** v. 21, p. 685-689, 2000.

NETCHINE, I.; TALON, P.; DASTOT, F.; VITAUX, F.; GOOSSENS, M.; AMSELEM, S. Extensive phenotypic analysis of a family with growth hormone (GH) deficiency caused by a mutation in the GH-releasing hormone receptor gene. **J Clin Endocrinol Metab**. v. 83, n. 2, p. 432- 436p. 1998.

OLIVEIRA, C. R. P.; MENEGUZ-MORENO, R. A.; AGUIAR-OLIVEIRA, M. H.; BARRETO-FILHO, J. A. S. Emerging role of the GH / IGF-I on cardiometabolic Control. **Arq Bras Cardiol.** v. 97, n. 5, p. 434-439, 2011.

OLIVEIRA, C. R. P.; SALVATORI, R.; BARRETO-FILHO, J. A. S.; ROCHA, I. E. S.; MARI, A.; PEREIRA, R. M. C.; CAMPOS, V. C., MENEZES, M.; GOMES, E.; MENEGUZ, R. A. M.; ARAÚJO, V. P.; LEITE, N. L. T. F.; NASCIMENTO, A. O. C.; FARIAS, M.I. T.; VISCENTE, T. A. R.; ARAÚJO, R. D. C.; MELO, E. V.; AGUIAR-OLIVEIRA, M. H. Insulin Sensitivity and β-Cell Function in Adults with Lifetime, Untreated Isolated Growth Hormone Deficiency. **J Clin Endocrinol Metab**. v. 97, n. 3, p. 1-7, 2012.

OLIVEIRA, C. R. P.; SALVATORI, R.; MENEGUZ-MORENO, R. A.; AGUIAR-OLIVEIRA, M. H.; PEREIRA, R. M. C.; VALENÇA, E. H. A.; ARAUJO, V. P.; FARIAS, N. T.; SILVEIRA, D. C. R.; VIEIRA, J. G. H.; BARRETO-FILHO, J. A. S. Adipokine profile and urinary albumin excretion in isolated GH deficiency. **J Clin Endocrinol Metab.** v. 95, n. 2, p. 693–698, 2010.

OLIVEIRA, C. R. P.; SALVATORI, R.; NÓBREGA, L. M. A., CARVALHO, E. O. M.; MENEZES, M.; FARIAS, C. T.; BRITTO, A. V. O. PEREIRA, R. M. C.; AGUIAR-OLIVEIRA, M. H.Sizes of abdominal organs in adults with severe short stature due to severe, untreated, congenital GH deficiency caused by a homozygous mutation in the GHRH receptor gene. **Clin Endocrinol**, v.69, n. 1, p.153-158, 2008.

OLIVEIRA, H. A.; SALVATORI, R.; KRAUSS, M. P. O.; OLIVEIRA, C. R. P.; SILVA, P. R. C.; AGUIAR-OLIVEIRA, M. H. Magnetic resonance imaging study of pituitary morphology in subjects homozygous and heterozygous for a null mutation of the GHRH receptor gene. **Eur J Endocrinol**, v. 148, p.427-432, 2003.

OLIVEIRA, M. O. J. L.; MARQUES-SANTOS, C.; BARRETO-FILHO, J. A.; FILHO, R. X.; BRITTO, A. V. O.; SOUZA, A. H. O.; PRADO, C. M.; OLIVEIRA, C. R. P.; PEREIRA, R. M. C.; VICENTE, T. A. R.; FARIAS, C. T.; AGUIAR-OLIVEIRA, M. H.; SALVATORI, R. Lack of evidence of premature atherosclerosis in untreated severe isolated growth hormone (GH) deficiency due to a GH-releasing hormone receptor mutation.**J Clin Endocrinol Metab**. v. 91, n. 6, p. 2093–2099, 2006.

OLIVEIRA-NETO, L. A. MELO, M. F. B.; FRANCO, A. A.; OLIVEIRA, A. H. A.; SOUZA, A. H. O.; VALENÇA, E. H. O.; BRITTO, I. M. P. A.; SALVATORI, R.; AGUIAR-OLIVEIRA, M. H. Cephalometric features in isolated growth hormone deficiency. **Angle Orthod**., v.81, n. p. 578–583, 2011.

PHILIPPI, ST. Virtual Nutri Plus: Software de avaliação nutricional Versão. 2.0. São Paulo: USP; 2008.

PHILLIPS, J. A. ; HJELLE, B. L.; SEEBURG, P. H.; ZACHMANN, M . Molecular basis for familial isolated growth hormone deficiency. **Proc. Natl Acad. Sci**., v. 78, n. 10, p. 6372-6375, 1981.

PINHEIRO, A. B. V.; LACERDA, E. M. A.; BENZECRY, E. H.; GOMES M. C. S.; COSTA V. M. Tabela para avaliação de consumo alimentar em medidas caseiras. São Paulo: Atheneu. 2008. e. 5, p. 1–131.

RECINELLA, L.; SHOHREH, R.; SALVATORI, R.; ORLANDO, G.; VACCA, M.; BRUNETTI L. Effects of isolated GH deficiency on adipose tissue, feeding and adipokines in mice. **Growth Hormone & IGF Research**. v. 23, n. 6, p. 237–242, 2013.

SAKHAROVA, A. A.; HOROWITZ, J. F; SURYA, S.; GOLDENBERG, N.; HARBER, M. P.; SYMONS, K.. Role of Growth Hormone in Regulating Lipolysis, Proteolysis, and Hepatic Glucose Production during Fasting. **J Clin Endocrinol Metab**. v. 93, n. 7, p. 2755-2759, 2008.

SALOMON, F.; CUNEO, R. C.; HESP, R.; SONKSEN, P. H. The effects of treatment with recombinant human growth hormone on body composition and metabolism in adults with growth hormone deficiency. **N Engl J Med.** v. 321, n. 26, p. 1797–803, 1989.

SALVADOR, C. G.; SERRA-MAJEM L.; RIBAS-BARBA L. What and how much do we eat? 24-hour dietary recall method**. Nutr Hosp.** v. 31, p.46-48, 2015.

SALVATORI, R.; FAN, X.; PHILLIPS, J. A.; ESPIGARES-MARTIN R.; LARA, I. M.; FREEMAN, K. L.; PLOTNICK, L.; AL-ASHWAL, A,; LEVINE, M. A. Three new mutations in the gene for the growth hormone (GH) releasing hormone receptor in familial isolated GH deficiency type IB. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 86, n. 1, p. 273-279, 2001.

SALVATORI, R.; HAYASHIDA, C. Y.; AGUIAR-OLIVEIRA, M. H.; PHILLIPS, R. D. J.A.; SOUZA, A. H.; GONDO, R. G.; TOLEDO, S. P.; CONCEIÇÃO, M. M.; PRINCE, M.; MAHESHWARI, H. G.; BAUMANN, G.; LEVINE, M. A. Familial dwarfism due to a novel mutation of the growth hormone-releasing hormone receptor gene**. J Clin Endocrinol Metab**. v. 84, p. 917–923, 1999.

SALVATORI, R.; SERPA, M. G.; PARMIGIANI, G.; BRITTO, A. V.; OLIVEIRA, J. L.; OLIVEIRA, C. R.; PRADO, C. M.; FARIAS, C. T.; ALMEIDA, J. C.; VICENTE, T. A.; AGUIAR-OLIVEIRA, M. H. Growth hormone (GH) response to hypoglycemia and clonidine in the GH-releasing hormone resistance syndrome. **Journal of Endocrinological Investigation.** v. 29, p. 805–808, 2006.

SANTOS, E. G. **Gordura corporal e relação cortisol-cortisona em indivíduos com deficiência isolada do hormônio de crescimento.** Tese (Dissertação em Ciências da Saúde), Universidade Federal de Sergipe, Aracaju, 2014.

SARTER, B.; KELSEY, K. S.; SCHWARTZ, T. A.; HARRIS, W. S. Blood docosahexaenoic acid and eicosapentaenoic acid in vegans: Associations with age and gender and effects of an algal-derived omega-3 fatty acid supplement. **Clin Nutr**. v. 34, p. 212-218, 2015.

SCHUSTER, J.; OLIVEIRA, A. M.; DAL BOSCO, S. M. O papel da nutrição na prevenção e no tratamento de doenças cardiovasculares e metabólicas. **Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado do Rio Grande do Sul**. n. 28, p. 1-6, 2015.

SNEL, Y. E.; DOERGA, M. E.; BRUMMER, R. J.; ZELISSEN, P. M.; ZONDERL, M. L.; KOPPESCHAAR, H. P. Resting metabolic rate, body composition and related hormonal parameters in growth hormone-deficient adults before and after growth hormone replacement therapy. **Eur J Endocrinol.** v. 133, p. 445–450, 1995.

SOUZA, A. H. O. **Estudo genético das crianças de Carretéis: deficiência familial isolada do hormônio do crescimento.** Dissertação (Mestrado em Saúde da Criança), Universidade Federal de Sergipe, São Cristovão, 1997.

SOUZA, A. H. O.; SALVATORI, R.; MARTINELLI, JR. C. E.; CARVALHO, W. M.O.; MENEZES, C. A.; BARRETTO, E. S. A.; FILHO, J. A. S. B.; ALCÂNTARA, M. R. S.; OLIVEIRA, C. R. P.; ALCÂNTARA, P. R. S.; RAMALHO, R. J. R.; OLIVEIRA, H. A.; LIMA, I. B.; CARNEIRO, J. N.; SANTOS, M. M.; GILL, M. S.; CLAYTON, P. E.; OLIVEIRA, M. H. A.Hormônio do Crescimento ou Somatotrófico: Novas Perspectivas na Deficiência Isolada de GH a Partir da Descrição da Mutação no Gene do Receptor do GHRH nos Indivíduos da Cidade de Itabaianinha, Brasil. **Arq. Bras. Endocrinol. Metab.** v. 48, n. 3, p. 406-413, Jun. 2004.

SPSS, IBM software. Disponível em: <http://goo.gl/eXfcT3>. Acesso em jan. 2015.

STUBBS, J.; HUGHES, D. A.; JOHNSTONEL, A. M; ROWLEY, E.; REID, C.; ELIA, M.; STRATTON, R.; DELARGY, H.; KING, N.; BLUNDELL, J. E.. The use of visual analogue scales to assess motivation to eat in human subjects: a review of their reliability and validity with an evaluation of new hand-held computerized systems for temporal tracking of appetite ratings. **Br J Nutr.** v. 84, p. 405-415, 2000.

THORNER, M.O.; VANCE, M. L.; HOWATH, E.; et al. The anterior pituitary gland. In: WILSON, J. D.; FOSTER, D. W. **Textbook of Endocrinology.** 8. ed. Philadelphia: W. B. Saunders CO, 1992. p. 221-310.

VAN DER KOOY, K.; SEIDELL, J.C. Techniques for the measurement of visceral fat: a practical guide. **Int J Obes Relat Metab Disord**., v. 17, n. 4, p. 187-196, 1993.

VICENTE, T. A. ROCHA, Í. E. S.; SALVATORI, R.; OLIVEIRA, C, R. P.; PEREIRA, R. M. C.; SOUZA, A. H. O.; CAMPOS, V. C.; SANTOS, E. G.; DINIZ, R. D. C. A.; VALENÇA, E. H. O.; EPITÁCIO-PEREIRA, C. C.; OLIVEIRA, M. C. P.; MARI, A.; AGUIAR-OLIVEIRA, M. H. Lifetime congenital isolated GH deficiency does not protect from the development of diabetes. **Endocr. Connect.** v. 2, N. 2, p. 112-117, 2013.

VIJAYAKUMAR, A.; YAKAR, S.; LEROITH, D. The intricate role of growth hormone in metabolism. **Frontiers in Endocrinology**. v. 2, n 32, p. 1-11, Sep 2011.
WAJNRAJCH, M. P.; TEN, I. S.; GERTNET, J. M.; LEIBEL, R. L. Genomic organization of the human ghrelin gene. **J Endo Gen**, v. 1, p. 231-233, 2000.

APÊNDICE A – Artigo

Artigo submetido à revista *Endocrine*

Subject with isolated GH deficiency due to a *null* GHRHR mutation eat proportionally more, but healthier than controls

Alécia A. Oliveira-Santos[1], Roberto Salvatori[2], Elenilde Gomes-Santos[1], João A. M. Santana[1], Ângela C. G. B. Leal[1], Rita A. A. Barbosa[1], Carla R. P. Oliveira[1], Anita H. O. Souza[1], Eugênia H. O. Valença[1], Manuel H. Aguiar-Oliveira[1].

[1] Division of Endocrinology Federal University of Sergipe, Aracaju, SE, Brazil 49060–100 and [2]Division of Endocrinology, Diabetes and Metabolism. Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, MD USA 21287

Corresponding author:
Roberto Salvatori, MD,
Division of Endocrinology, Diabetes and Metabolism
Johns Hopkins University School of Medicine,
1830 East Monument street suite #333,
Baltimore, MD 21287
Tel (410) 955-3921
Fax (410) 367-2042
E-mail: salvator@jhmi.edu

Short title: Energy intake and expenditure in GH deficiency

Abstract

Purpose The GH/IGF-I axis has important interactions with the alimentary system and with the balance between energy intake (EI) and energy requirement (ER). Reduced EI has been described in adult onset acquired GH deficiency (GHD). Individuals from the Brazilian Itabaianinha cohort, with isolated GHD (IGHD) due to a homozygous mutation (c.57+1G→A) in the GHRH receptor gene are an ideal model to study the consequences of lifetime GHD. The purpose of this study is to evaluate EI and ER in this untreated IGHD cohort.

Methods: Cross-sectional study of 24 IGHD patients and 23 adult controls from the same region, matched for age and gender. Estimated EI (EEI) was evaluated by the dietary recall, and estimated ER (EER) by the equation of the Dietary Reference Intakes. Fat mass was assessed by DXA.

Results: Both EEI and EER were lower in IGHD than controls**.** However, when corrected by body weight, EEI was higher in IGHD ($p=0.005$). IGHD individuals consume in percentage more proteins ($p<0.0001$), less carbohydrates ($p=0.013$), and equal amount of lipids in comparison to controls.

Conclusions: The higher EEI per body weight suggests a possible increase of orexigenic mechanisms in untreated IGHD individuals, ensuring greater caloric intake, which would have adaptive advantages for small sized individuals in environments with limited access to food. IGHD individuals seem have a healthier dietary pattern than CO.

Key Words: GH deficiency, dietary intake, energy expenditure.

Introduction

GH is an important anabolic, lipolytic, and hyperglycemic hormone, which is named after its regulation of longitudinal body growth. Nevertheless, the ability of GH of promoting growth is secondary to its ability to modulate metabolism and energy homeostasis [1, 2], guaranteeing energy balance and body composition that are suitable for the establishment of adult height, reproductive capacity, and survival [3]. GH plays a key role in stimulating lipolysis during prolonged fasting, which may have represented an evolutionary advantage in times of food scarcity [4]. The effects of GH are both direct and mediated through the circulating and locally produced insulin-like growth factor I (IGF-I), which has antagonistic (insulin sensitivity) or synergistic (protein anabolism) actions to GH [5].

GH secretion is under tight regulation, which involves two stimulatory and one inhibitory factors: GH releasing hormone (GHRH), ghrelin, and somatostatin [6]. Somatostatin also suppresses the secretion of various gastrointestinal hormones like glucagon and insulin. Ghrelin, an orexigenic peptide mostly produced by the stomach (but also by intestine, pancreas and brain), is the natural ligand for the GH secretagogues receptor type 1 [7, 8], and also enhances feeding and weight gain [9]. These pathways are the basis for the interaction between the GH-IGF-I axis and the alimentary system and the energy balance [10].

Reduced food intake has been described in acquired adult onset GH deficiency (GHD) (AOGHD) [11, 12]. Congenital isolated GHD (IGHD) may have different consequences on alimentary behavior.

Mice with IGHD due to the ablation of the GHRH gene (GHRHKO) have increased subcutaneous and visceral fat, accompanied by an increased food intake (corrected for body weight), with small effect in terms of body weight gain [13]. This may be linked to an increase in locomotor activity and thermogenesis [14]. It is unknown whether a similar mechanism occurs in human congenital IGHD. We have described a large cohort of subjects with congenital IGHD due to a homozygous mutation (c.57+1G →A) in the GHRH receptor gene (*GHRHR*) residing in Itabaianinha (in the northeastern Brazilian state of Sergipe) [15]. These individuals have reduced lean mass reflecting the lack of synergistic effect of GH and IGF-I on protein anabolism, and increased visceral fat, probably due to the reduced lipolysis at this site [16]. Despite this, they have increased insulin sensitivity [17].

In this study, we tested the hypothesis that the energy intake of these IGHD individuals is increased in relation to their body size.

Subjects and Methods

Subjects

In this cross-sectional study, we assessed the estimated energy intake (EEI) and estimated energy requirement (EER) in IGHD and control (CO) subjects from Itabaianinha with a similar percentage of fat mass. DXA of 14 of these had been previously reported [16]. All the nutritional data were collected at the same time of the DXA assessments. Our previous data have shown that in the IGHD subjects a percentage of fat mass between 20% and 50% includes the mean plus/minus two standard deviations [18]. As- due to the reduced bone and muscles mass- BMI may not be accurate in GH resistant or GH deficient individuals [19, 20], the percentage of fat mass was chosen as inclusion criteria. To this end, we recruited volunteers by advertisement placed in the local Dwarfs Association building, and by word of mouth among the inhabitants. Inclusion criteria for IGHD were short stature and genotype proven homozygosity for the c.57+1G→A *GHRHR* mutation, whereas COs were normal-statured individuals proven to be homozygous for the wild-type *GHRHR* allele. Exclusion criteria were age under 25 and over 80 years, percentage of fat mass below 20% and above 50%, use of glucocorticoids, GH, levothyroxine, or contraceptives. After the IGHD volunteered, CO subjects were chosen to match for age, gender and percentage of fat mass. Twenty-six IGHD and 26 CO subjects volunteered. We excluded two IGHD subjects due to low percentage of fat mass and three COs due to high percentage of fat mass. Therefore, we studied 24 IGHD subjects and 23 controls. Federal University of Sergipe Institutional Review Board approved these studies, and all subjects gave written informed consent.

Anthropometric measurements

Height was measured with a wall-mounted stadiometer (digital wall stadiometer HM210D model; Charder Medical Weighing and Measuring Products) and weight with a portable scale (MS2510 model, Charder platform scale). Height and weight were expressed in absolute values and standard deviation scores (SDS), calculated by subtracting the mean value of the respective gender of the "British 1990 Growth Reference Data" and dividing this value by the standard deviation of the respective gender, by using the site: www.phsim.man.ac.uk/SDSCalculator/SDSCalculator.aspx.

Study protocol

EEI: We evaluated the average quantitative and qualitative food intake of three days (two week days and Sunday), analyzing the daily servings expressed in household measures by the Recall 24 hours (24 HR) [21]. For the nutritional calculation of the recalls (24 HR) we used Brazilian food tables by the software Virtual Nutri 2.0 plus using the site: // http www.virtualnutriplus.com.br.

EER: We used the equations of Dietary Reference Intakes (DRIs 2002, 2005) [22] to assess the energy needs according to age, sex, height, weight, BMI and physical activity (PA). The latter was classified as sedentary, independently of BMI, (1.00 in both genders). For BMI between 18.5 and 24.9: little active (1.11 in males and 1.12 in females), and active (1.25 in males and 1. 27 in females); for BMI ≥ 25 kg / m²: little active (1.12 in males and 1.16 in females), and active (1.29 in males and 1.27 in females).

Estimated energy requirements (EER) were calculated by using the following equations for BMI between 18.5 and 24.9 kg / m² , males: EER = 662 – (9,53 x age [y]) + PA x (15,91 x weight [kg] + 539,6 x height [m]) and females: EER = 354 – (6,91 x age [y]) + PA x (9,36 x weight [Kg] = 726 x height [m]) and for BMI ≥ 25 kg / m²) , males EER = 1086 – (10,1 x age [y]) + PA x (13,7 x weight [kg] + 416 x height [m]) and females: EER = 448 – (7,95 x age [y]) + PA x (11,4 x weight [Kg] = 619 x height [m]) [22].

Body Composition

Body composition was measured by x-ray absorptiometry dual energy (DXA) using the GE Lunar Prodigy appliances (GE Medical Systems), with Encore 2007 software, version 11.4. The same operator (R.A.A.B.) performed all the examinations following strict positioning criteria. The instrument automatically alters scan depth depending on the thickness of the subject, as estimated from age, height, and weight. All scans were performed while the subjects were wearing light clothing and no removable metal objects. [16]. Two IGHD individuals did not perform the DXA.

Statistical Analysis

Data with normal distribution were expressed as mean (SD), while data with not-normal distribution as median (interquartile range). T-Student test was used for variables of normal distribution and Mann Whitney U-test for not normal distribution (EEI/EER and protein values in absolute values

and corrected by body weight**)**. Pearson correlation test was used for the correlation between age and EEI. SPSS/PC 20.0 software (SPSS, Inc) was used. P values < 0.05 were considered significant.

Results

Table 1 shows the demographic, anthropometric, and body composition data. IGHD individuals had lower weight, height, fat mass (Kg), and lean mass (Kg). Table 2 shows the EEI, EER, and the daily amount intake of macronutrients (carbohydrates, proteins and lipids). EEI and EER were lower, but EEI corrected by body weight was higher in IGHD group ($p=0.005$). The EEI/EER ratio was similar in the two groups. Although the absolute intake values of all macronutrients were lower in IGHD, when corrected by body weight, they consume more carbohydrates ($p=0.005$), proteins ($p <0.0001$) and lipids ($p=0.029$) than controls. Interestingly, IGHD individuals consume in percentage more proteins ($p<0.0001$), less carbohydrates ($p=0.013$) and equal lipids in comparison to controls. IGHD subjects and controls have the same number of meals.

There was a negative correlation between age and EEI in the pooled ($r= - 0.585$, $p= 0.003$), IGHD ($r= - 0.345$, $p=0.011$), and control ($r= - 0.490$, $p= 0.017$) groups.

Discussion

The principal finding of this work is the higher EEI (corrected by body weight) in adult IGHD subjects in comparison to controls. This finding seems counter intuitive, as it has been reported that AOGHD can reduce EEI, and that GH replacement increases hunger, with no effects on EEI or macronutrient choice [12]. Other studies have shown that GH replacement increases resting energy expenditure in parallel to the increase in lean mass [23, 24]. There is however no doubt that the consequences of congenital, lifetime, untreated IGHD (as present in the Itabaianinha cohort), are different of AOGHD [20]. In addition to GHD being congenital (possibly triggering adaptive mechanisms) and severe, the keyword is “isolated”. Conversely, AOGHD is mostly seen in the clinical scenario including previous pituitary surgery, irradiation, and often with several replacement therapies. Additional factors may play a role in food intake in AOGHD.

Because there is no published EEI data in human IGHD to compare, and we will discuss our findings comparing to animal data (GHRHKO mice) and human individuals with GH resistance due to inactivating mutations in the GH receptor (Laron Syndrome).

Our IGHD individuals behave in terms of food intake very similarly to the GHRHKO male mice. These mice exhibit increased relative subcutaneous and abdominal fat, and ingest more food (corrected by body weight) than normal controls [13]. More recently, it has been reported that these animals have increased locomotor activity and thermogenesis, factors that can contribute to their partial protection against weight gain [14]. Unfortunately, we could not measure these two variables in our cohort, but working for more than 20 years with these patients, we have observed that they are very active, with no apparent reduced endurance during physical activity when compared to normal people of the same region. Their high physical endurance is actually one paramount feature to their high quality of life [25]. The higher EEI in adult IGHD subjects (corrected by body weight), may warrant the necessary energy for extra work necessary to perform tasks meant for normal statured individuals. Therefore, it is possible that IGHD subjects (similar to GHRHKO mice) may have relatively higher motor activity.

While the EEI data of these IGHD subjects are very similar to the GHRHKO mice, they are distinct from the GH receptor deficient human subjects (Laron dwarfism), in whom obesity could not be explained by an increased caloric intake, or by hypo-metabolism [26, 27]. To explain the obese

phenotype despite increased EER, the authors studying the GH-resistant subjects suggested that reduced physical activity contribute to the obesity seen in these patients. As mentioned, our IGHD individuals are extremely active, and this may explain a lower degree of obesity than in Laron's individuals [26]. However, other explanations are possible. Although the two syndromes present several overlapping features, the metabolic effects of GHD and GH resistance may be different, especially because patients with *GHRHR* mutation secrete small but detectable amounts of GH [28], which can contribute to a residual lipolytic effect, while in Laron model GH action is completely lost.

Another difference is the dietary pattern. While IGHD individuals consume proportionally more proteins, Laron syndrome individuals consume more fat [26]. The cause of this is not known. However, it is well known that in conditions of spontaneous overfeeding, the entire excess fat intake is stored as body fat, and fat stores contain about six times the energy of the protein stores [29], possibly explaining the more marked obesity of Laron individuals. Another hypothetical reason for dietary pattern of the IGHD subjects can be a nutritional counselling in the IGHD cohort, influencing the quality of their diet. However, given their normal longevity [33], specific nutritional counseling has not been performed. We did not weight macronutrients according to educational and social levels, variables that could influence the quality of the diet. However, both groups have the same educational and social background.

The higher EI per body weight indicates a possible increase in hunger in IGHD individuals, although this was not thoroughly assessed by visual analogue scales or other quantitative techniques [30]. As GH inhibits the release of the orexigenic peptide ghrelin [7, 8, 9], it is tempting to speculate that the IGHD individuals have a higher secretion of ghrelin, resulting in greater caloric intake. Regrettably, measurement of serum ghrelin has not yet been possible in this cohort due lack of availability of local laboratory able to perform this measurement, and to logistic problems in shipping biological samples.

Our work has some limitations. The main one is that we performed indirect measurements of EEI and EER. Nevertheless, 24 HR EEI assessment is one of the most widely used tools in nutrition epidemiology and in the evaluation of individual dietary intake and total diet assessment of seven, three, or two days [21, 27, 31, 32]. The equations of dietary reference intakes have an excellent correlation

with the measured value of total EER from the doubly labeled water method, which is considered the gold standard for this assessment [34]. Regrettably, due to logistic reasons, we could not perform indirect calorimetric analysis.

In conclusion, IGHD subjects with a *null GHRHR* mutation eat proportionally more than GH sufficient controls from the same region. This can provide an adaptive advantage for small-sized individuals in an environment with limited access to food. The mechanism of this increased caloric intake remains to be established.

Acknowledgments

We thank the Clinic CLIMEDI (Aracaju, SE) for the DXA measurements.

Disclosure Summary

The authors have no conflict of interest to disclose.

REFERENCES

1. N. Moller, J. Gjedsted, L. Gormsen, J. Fuglsang, C. Djurhuus. Effects of growth hormone on lipid metabolism in humans. Growth Horm IGF Res. **13**, 18-21 (2003).

2. A. Vijayakumar, S. Yakar, D. LeRoith. The intricate role of growth hormone in metabolism. Front Endocrinol. **2**, 1-11 (2011).

3. V.N. Anisimov, A.A Bartke. The key role of growth hormone–insulin–IGF-1 signaling in aging and cancer. Crit Rev Oncol Hematol. **87**, 201–223 (2013).

4. A.A Sakharova, J.F Horowitz, S. Surya, N. Goldenberg, M.P. Harber, K., Symons. Role of growth hormone in regulating lipolysis, proteolysis, and hepatic glucose production during fasting. J Clin Endocrinol Metab. **93**, 2755-2759 (2008).

5. C.R.P. Oliveira, R.A. Meneguz-Moreno, M.H. Aguiar-Oliveira, J.A.S. Barreto-Filho. Emerging role of the GH□IGF-I on cardiometabolic Control. Arq Bras Cardiol. **97**, 434-439 (2011).

6. A.H.O. Souza, R. Salvatori, J.R.C.E. Martinelli, W.M.O. Carvalho, C.A. Menezes, E.S.A. Barretto, J.A.S.B. Filho, M.R.S. Alcântara, C.R.P. Oliveira, P.R.S. Alcântara, R.J.R. Ramalho, H.Á. Oliveira, I.B. Lima, J.N. Carneiro, M.M. Santos., M.S. Gill, P.E. Clayton, M.H.A. Oliveira. Hormônio do crescimento ou somatotrófico: novas perspectivas na deficiência isolada de GH a partir da descrição da mutação no gene do receptor do GHRH nos indivíduos da cidade de Itabaianinha, Brasil. Arq Bras Endocrinol Metab. **48**, 406-413 (2004).

7. M. Kojima, H. Hosoda, Y. Date, M. Nakazato, H. Matsuo. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. Nature. **402**, 656-660 (1999).

8. A.D. Howard, S.D. Feighner, D.F. Cully, J.P. Arena, P.A. Liberator. A receptor in pituitary and hypothalamus that functions in growth hormone release. Science. **273**, 974-977 (1996).

9. T.R. Castañeda, J. Tong, R. Datta, M. Culler, M.H. Tschöp. Ghrelin in thr regulation of body and metabolism. Front Neuroendocrinol. **31**, 44-46 (2010).

10. H. Iwakura, K. Kangawa, N. Kazuwa. The regulation of circulating ghrelin – with recent updates from cell-based assays. Endocr J. 1-16 (2014).

11. R.M. Luque, Q. Lin, J. Córdoba-Chacón, P.V. Subbaiah, T. Buch, A. Waisman, H. Vankelecom, R.D. Kineman. Metabolic impact of adult-onset, isolated, growth hormone deficiency (AOiGHD) due to destruction of pituitary somatotropes. Plos One. **6**, 1-11 (2011).

12. D. Deepak, C. Daousi, E. Boyland, J.H. Pinkney, J.P.H. Wilding, I.A. MacFarlane. Growth hormone and changes in energy balance in growth hormone deficient adults. Eur J Clin Invest. **38** 622-627 (2008).

13. L. Recinella, R. Shohreh, R. Salvatori, G. Orlando, M. Vacca, L. Brunetti. Effects of isolated GH deficiency on adipose tissue, feeding and adipokines in mice. Growth Horm IGF Res. **23**, 237-242 (2013).

14. S. Leone, A. Chiavaroli, R. Shohreh, C. Ferrante, A. Ricciuti, F. Manippa, L. Recinella, C.D. Nisio, G. Orlando, R. Salvatori, M. Vacca, L. Brunetti. Increased locomotor and thermogenic activity in mice with targeted ablation of GHRH gene. Growth Horm IGF Res. **25,** 80-84 (2015).

15. R. Salvatori, C.Y. Hayashida, M.H. Aguiar-Oliveira, R.D.J.A. Phillips, A.H. Souza, R.G. Gondo, S.P. Toledo, M.M. Conceicão, M. Prince, H.G. Maheshwari, G. Baumann, M.A. Levine. Familial dwarfism due to a novel mutation of the growth hormone-releasing hormone receptor gene**.** J Clin Endocrinol Metab. **84**, 917-923 (1999).

16. E. Gomes-Santos, R. Salvatori, T.O. Ferrão, C.R.P. Oliveira, R.D.C.A. Diniz, J.A.M. Santana, F.A. Pereira, R.A.A. Barbosa, A.H.O. Souza, E.V. Melo, C.C.E. Pereira, A.A.O. Santos-Oliveira, I.A.S. Oliveira, J.Á. Machado, F.J.S. Júnior, J.A.S. Barreto-Filho, M.H. Aguiar-Oliveira. Increased visceral adiposity and cortisol to cortisone ratio in adults with congenital life time isolated GH deficiency. J Clin Endocrinol Metab. **99**, 3285-3289 (2014).

17. C.R.P. Oliveira, R. Salvatori, J.A.S. Barreto-Filho, I.E.S. Rocha, A. Mari, R.M.C. Pereira, V.C. Campos, M. Menezes, E. Gomes, R.M. Meneguz, V.P. Araújo, N.L.T.F. Leite, A.O.C. Nascimento, M.I.T. Farias, T.A.R. Viscente, R.D.C. Araújo, E.V. Melo, M.H. Aguiar-Oliveira. Insulin sensitivity and β-cell function in adults with lifetime, untreated isolated growth hormone deficiency. J Clin Endocrinol Metab. **97**, 1-7 (2012).

18. J.A.S. Barreto-Filho, M.R.S. Alcântara, M.A. Barreto, A.C.S. Sousa, V. Bastos, A.H. Souza, R.M.C. Pereira, P.E. Clayton, M. S. Gill, M.H. Aguiar-Oliveira, Familial isolated growth hormone deficiency is

associated with increased systolic blood pressure, central obesity, and dyslipidemia. J Clin Endocrinol Metab. **87**, 2018–2023 (2002).

19. H. Kanety, R. Hemi, S. Ginsberg, C. Pariente, E. Issachar, E. Barhod, T. Funahashi, Z. Laron. Total and high molecular weight adiponectin are elevated in patients with Laron syndrome despite marked obesity. Eur J Endocrinol. **161**, 837-844 (2009)

20. M.H. Aguiar-Oliveira, R. Salvatori. Lifetime Growth Hormone (GH) Deficiency: impact on growth, metabolism, body composition, and survival capacity. In: Springer Science+Business Media, LLC. Handbook of Growth and Growth Monitoring in Health and Disease. Chapter ID 160. Ed. V.R. Preedy. SPB-192689 (2011).

21. C.G. Salvador, L. Serra-Majem, L. Ribas-Barba**.** What and how much do we eat? 24-hour dietary recall method**.** Nutr Hosp. **31,** 46-48 (2015).

22. IOM/ Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intakes for energy, carbohydrate, fiber, fat, fatty acids, cholesterol, protein, and amino acids (Macronutrients). The National Academies Press. **1**, 1-1358 (2005).

23. F. Salomon, R.C. Cuneo, R., Hesp, P.H. Sonksen. The effects of treatment with recombinant human growth hormone on body composition and metabolism in adults with growth hormone deficiency. N Engl J Med. **321**, 1797-1803 (1989).

24. Y.E. Snel, M.E. Doerga, R.J. Brummer, P.M. Zelissen, M.L. Zonderland, H.P. Koppeschaar. Resting metabolic rate, body composition and related hormonal parameters in growth hormone-deficient adults before and after growth hormone replacement therapy. Eur J Endocrinol. **133**, 445-450 (1995).

25. J.A.R. Barbosa, R. Salvatori, C.R.P. Oliveira, R.M.C. Pereira, C.T. Farias, A.V.O. Britto, N.T. Farias, A. Blackford, M.H. Aguiar-Oliveira. Quality of life in congenital, untreated, lifetime isolated growth hormone deficiency. Psychoneuroendocrinology. **34**, 894-900 (2009).

26. Z. Laron, S. Ginsberg, N. Vaisman. Investigations to determine the cause of obesity in patients with Laron syndrome. In: Z. Laron, J.J. Kopchick. Laron syndrome – from man to mouse. pp 135-142. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag. (2011).

27. S. Ginsberg, Z. Laron, M.A. Bed, N. Vaisman. The obesity of patients with Laron syndrome is not associated with excessive nutritional intake. Obes Res Clin Prac.t **3**, 3-8 (2009).

28. R. Salvatori, M.G. Serpa, G. Parmigiani, A.V. Britto, J.L. Oliveira, C.R. Oliveira, C.M. Prado, C.T. Farias, J.C. Almeida, T.A. Vicente, M.H. Aguiar-Oliveira**.** Growth hormone (GH) response to hypoglycemia and clonidine in the GH-releasing hormone resistance syndrome. J Endocrinol Invest. **29**, 805-808 (2006).

29. J. Galganiand, E. Ravussin. Energy metabolism, fuel selection and body weight regulation. Int J Obes (Lond). **32**, S109–S119 (2008).

30. J. Stubbs, D.A. Hughes, A.M. Johnstonel, E. Rowley, C. Reid, M. Elia, R. Stratton, H. Delargy, N. King, J.E. Blundell. The use of visual analogue scales to assess motivation to eat in human subjects: a review of their reliability and validity with an evaluation of new hand-held computerized systems for temporal tracking of appetite ratings. Br J Nutr. **84**, 405-415 (2000).

31. B. Sarter, K.S. Kelsey, T.A. Schwartz, W.S. Harris. Blood docosahexaenoic acid and eicosapentaenoic acid in vegans: Associations with age and gender and effects of an algal-derived omega-3 fatty acid supplement. Clin Nutr. **34**, 212-218 (2015).

32. L. Liu, P.P. Wang1, B. Roebothan, A. Ryan, C.S. Tucker, J. Colbourne, N. Baker, M. Cotterchio, Y. Yi, G. Sun. Assessing the validy of a self-administered food-frequency questionnaire (FFQ) in the adult population of newfoundland and labrador, Canada. Nutr J. **12**, 1-9 **(**2013).

33. M.H. Aguiar-Oliveira, F.T. Oliveira, R.M. Pereira, C.R. Oliveira, A. Blackford, E.H. Valenca, E.G. Santos, M.B. Gois-Junior, R.A. Meneguz-Moreno, V.P. Araujo, L.A. Oliveira-Neto, R.P. Almeida, M.A. Santos, N.T. Farias, D.C. Silveira, G.W. Cabral, F.R. Calazans, J.D. Seabra, T.F. Lopes, E.O. Rodrigues, L.A. Porto, I.P. Oliveira, E.V. Melo, M. Martari, R. Salvatori. Longevity in untreated congenital growth hormone deficiency due to a homozygous mutation in the GHRH receptor gene. J Clin Endocrinol Metab **95**, 714–721 (2010).

34. L.G. Bandini, K. Lividini, S.M. Phillips, Must A. Accuracy of Dietary Reference Intakes for determining energy requirements in girls1–3 Linda. Am J Clin Nutr. **98**, 700–704 (2013).

Table 1. Demographics, anthropometric and body composition of 24 IGHD individuals and 23 controls.

	IGHD	Controls	p
Age (years)	47.92 (14.92)	48.87 (15.31)	0.830
Range	26 to 76	26 to 76	
Males	12	11	0.883
Weight (Kg)	37.54 (6.41)	70.35 (12.86)	< 0.0001
Range	23.1 to 53	47 to 90	
Weight SDS (Kg)	-5.62 (2.35)	0.49 (1.03)	< 0.0001
Range	-9.91 to -0.70	-1.63 to 1.65	
Height (m)	1.25 (0.092)	1.64 (0.11)	< 0.0001
Range	1.10 to 1.36	1.43 to 1.83	
Height SDS	-7.84 (1.35)	-1.13 (1.07)	< 0.0001
Range	-9.99 to -6.18	-3.45 to – 0.70	
BMI (kg/m²)	24.48 5.4)	26.13 (3.03)	0.204
Range	16.22 to 36.2	20.52 to 31.22	
Fat Mass (Kg)	12.67 (4.90)	23.69 (6.60)	< 0.0001
Range	4.812 to 21.540	8.625 to 34.169	
Lean Mass (Kg)	23.23 (5.18)	43.61 (9.79)	< 0.0001
Range	14.157 to 32.277	27.967 to 55.911	
Fat Mass (%)	35.34 (10.87)	35.29 (7.74)	0.987
Range	16.30 to 52.20	14.60 to 42.70	

Data are expressed in mean (standard deviation); BMI= Body Mass Index; SDS=standard deviation score. Below each row, the respective range is shown.

Table2. Estimated Energy Intake (EEI) and Estimated Energy Requirement (EER) and alimentary consumption of 24 IGHD individuals and 23 controls.

	IGHD	Controls	p
Estimated Energy intake (EEI) (Kcal)	1691.5 (604.50)	2421.12 (686.02)	<0.0001
Estimated Energy Requirement (EER) Kcal	1479.4 (273.10)	2187.0 (454.50)	< 0.0001
EEI/ body weight Kcal/Kg	45.89 (16.83)	34.57 (7.88)	0.005
EEI/EER	1.12 (0.27)	1.16 (0.30)	0.865
Carbohydrates (g)	232.63 (77.86)	323.81 (92.52)	0.001
Proteins (g)	80.39 (33.55)	95.54 (59.13)	0.03
Lipids (g)	50.24 (21.11)	73.53 (26.55)	0.002
Carbohydrate/body weight (g/kg)	6.41 (2.55)	4.67 (1.27)	0.005
Protein/body weight (g/kg)	2.11 (0.92)	1.46 (0.66)	<0.0001
Lipids/body weight (g/kg)	1.38 (0.65)	1.04 (0.33)	0.029
Carbohydrates (%)	62.90 (4.11)	66.27 (4.85)	0.013
Protein (%)	23.22 (4.22)	19.23 (2.60)	<0.0001
Lipids (%)	14.64 (4.74)	14.50 (3.19)	0.907

Values expressed as mean (standard deviation.) except for: EEI/EER; Protein (g) and Protein / body weight (g/kg) expressed as median (interquartile range).

APÊNDICE B – Recordatório Alimentar de 24 horas

Nome: **Data:**

Endereço:

Telefone: **Dia da Semana:**

REFEIÇÕES/ HORÁRIO	ALIMENTOS/PREPARAÇÕES	QUANTIDADES (MEDIDAS CASEIRAS)

APÊNDICE C – Termo de consentimento livre e esclarecido

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para o projeto: PADRÃO ALIMENTAR E DISPÊNDIO ENERGÉTICO NA DEFICIÊNCIA ISOLADA E GENÉTICA DO HORMÔNIO DE CRESCIMENTO

Sr.(a)_____, estamos fazendo uma pesquisa para avaliar o consumo alimentar e o gasto energético de indivíduos com deficiência isolada do hormônio de crescimento. O objetivo deste trabalho visa comparar a ingestão e o gasto energético de indivíduos com Deficiência Isolada de GH (DIGH) com de adultos. Sendo assim, quero convidá-lo a responder um inquérito alimentar (Recordatório de 24 horas), no qual será questionado o horário das refeições, os alimentos consumidos e respectivas quantidades. Este será aplicado em três dias, dois referentes a semana e um do domingo. Também será realizado um exame de imagem (Densitometria) na Climed, As coletas de dados serão rápidas e sem riscos para a sua saúde.

Os dados coletados farão parte do estudo: "O padrão de alimentar e o dispêndio energético na deficiência isolada e genética do hormônio de crescimento", de Mestrado em Ciências da Saúde, da Universidade Federal de Sergipe, orientado pelo Prof. Dr. Manuel Hermínio Aguiar Oliveira. O seu nome não será divulgado, porque o substituiremos por um número. Nossos telefones são: 3431-2042 e 9912-4718. Nós lhe daremos uma cópia deste termo de consentimento assinada e datada.

Se desejar participar assine abaixo.

Atenciosamente,

Alécia Josefa Alves Oliveira Santos

_____ _____

Assinatura do Participante Data

_____ _____

Assinatura do Pesquisador Data

APÊNDICE D – Avaliação Demográfica, Antropométrica e de Composição Corporal dos Indivíduos com DIGH

Quadro D1a: Avaliação Demográfica, Antropométrica e de Composição Corporal dos Indivíduos com DIGH.

Caso	Idade (Anos)	Sexo	Peso (Kg)	EDP Peso (Kg)	Altura (m)	EDP Altura (cm)
1	38	M	40	-5,843	1,3	-7,06
2	26	M	33	-8,458	1,36	-6,182
3	40	M	37,5	-6,676	1,33	-6,621
4	51	M	36	-7,225	1,3	-7,06
5	33	M	36	-7,225	1,35	-6,328
6	31	M	37	-6,855	1,43	-5,157
7	54	M	42,5	-5,099	1,37	-6,035
8	56	M	30	-9,912	1,17	-8,963
9	54	M	40	-5,843	1,23	-8,085
10	69	M	45	-4,43	1,2	-8,524
11	40	M	40	-5,843	1,36	-6,182
12	30	M	30	-9,912	1,36	-6,182
13	45	F	53	-2,675	1,21	-8,377
14	29	F	31	-9,399	1,19	-8,67
15	35	F	35,5	-7,418	1,21	-8,377
16	38	F	38	-6,501	1,24	-7,938
17	34	F	27	-11,653	1,16	-9,109
18	56	F	42,5	-5,099	1,21	-8,377
19	61	F	23,1	-14,517	1,1	-9,987
20	58	F	42,5	-5,099	1,13	-9,548
21	58	F	42,4	-5,127	1,24	-7,938
22	64	F	40,5	-5,687	1,19	-8,67
23	74	F	42	-5,241	1,12	-9,695
24	76	F	36,4	-7,075	1,16	-9,109

Quadro D1b: Avaliação Demográfica, Antropométrica e de Composição Corporal dos Indivíduos com DIGH.

Caso	IMC (Kg/m²)	EDP IMC (Kg/m²)	SC (m²)	Massa Gorda (Kg)	Massa Magra (Kg)	Massa Gorda (%)
1	23,67	0,19	1,174	10564	27343	27,9
2	17,84	-2,701	1,118	4812	24736	16,3
3	21,2	-0,816	1,161	8713	26482	24,8
4	21,3	-0,77	1,123	9298	24565	27,5
5	19,75	-1,54	1,154	7954	26472	23,1
6	18,1	-2,526	1,217	9118	28017	24,6
7	22,6	-0,215	1,251	8866	32277	21,5
8	22,1	-0,42	0,962	8112	19381	29,5
9	26,44	1,069	1,128	12906	23855	35,1
10	31,25	2,183	1,165	12468	30063	29,3
11	21,63	-0,622	1,213	8348	28836	22,4
12	16,22	-3,93	1,073	---	---	---
13	36,2	2,987	1,256	21540	30720	41,2
14	21,9	-0,505	0,988	11551	18034	39
15	24,2	0,376	1,059	15568	17596	46,9
16	24,7	0,543	1,11	15744	20486	43,5
17	20,07	-1,37	0,915	11035	14593	43,1
18	29	1,714	1,144	20769	20335	50,5
19	19,09	-1,911	0,823	7724	14157	43,2
20	33,6	2,598	1,088	17521	22093	44,2
21	27,58	1,373	1,163	17534	23015	43,2
22	28,6	1,622	1,107	18112	19217	48,5
23	33,5	2,582	1,076	20584	18884	52,2
24	27,05	1,235	1,038	---	---	---

APÊNDICE E – Avaliação Demográfica, Antropométrica e de Composição Corporal dos Indivíduos Controles

Quadro E1a: Avaliação Demográfica, Antropométrica e de Composição Corporal dos Indivíduos Controles.

Caso	Idade (Anos)	Sexo	Peso (Kg)	EDP Peso (Kg)	Altura (m)	EDP Altura (cm)
1	37	M	62	-1,196	1,67	-1,644
2	26	M	84	1,189	1,73	-0,766
3	29	M	83	1,105	1,81	0,405
4	40	M	87	1,429	1,83	0,698
5	50	M	65	-0,786	1,78	-0,034
6	33	M	85	1,27	1,65	-1,937
7	31	M	80	0,844	1,69	-1,351
8	54	M	81	0,933	1,69	-1,351
9	56	M	90	1,654	1,78	-0,034
10	64	M	72	0,051	1,6	-2,668
11	70	M	82	1,02	1,75	-0,473
12	45	F	74	1,575	1,58	-0,965
13	29	F	66	0,848	1,62	-0,302
14	35	F	60	0,203	1,52	-1,961
15	46	F	59	0,085	1,51	-2,127
16	34	F	54	-0,556	1,59	-0,8
17	56	F	73	1,491	1,57	-1,131
18	58	F	68	1,043	1,61	-0,468
19	61	F	56	-0,289	1,6	-0,634
20	58	F	55	-0,421	1,52	-1,961
21	64	F	82	2,185	1,63	-0,136
22	72	F	47	-1,634	1,43	-3,454
23	76	F	53	-0,696	1,47	-2,79

Quadro E1b: Avaliação Demográfica, Antropométrica e de Composição Corporal dos Indivíduos Controles.

Caso	IMC (Kg/m²)	EDP IMC (Kg/m²)	SC (m²)	Massa Gorda (Kg)	Massa Magra (Kg)	Massa Gorda (%)
1	22,23	-0,365	1,696	13478	46644	22,4
2	28,07	1,495	1,98	29094	54170	34,9
3	25,34	0,746	2,036	18041	60806	22,9
4	25,98	0,937	2,093	29833	55180	35,1
5	20,52	-1,141	1,813	8625	50547	14,6
6	31,22	2,177	1,923	29754	46786	38,9
7	28,01	1,48	1,907	26274	50430	34,3
8	28,36	1,565	1,917	22067	55911	28,3
9	28,41	1,577	2,081	31404	54252	36,7
10	28,13	1,509	1,752	16026	52734	23,3
11	26,78	1,162	1,976	30701	48354	38,8
12	29,64	1,945	1,757	30153	40452	42,7
13	25,15	0,886	1,704	24790	36431	40,5
14	25,97	1,109	1,562	24886	32716	43,2
15	25,88	1,085	1,544	22783	32324	41,3
16	21,36	-0,38	1,543	21460	33933	38,7
17	29,62	1,941	1,739	28542	42487	40,2
18	26,23	1,176	1,718	26899	38695	41
19	21,88	-0,179	1,575	20905	32662	39
20	23,81	0,488	1,506	21548	31304	40,8
21	30,86	2,177	1,877	34169	46333	42,4
22	22,98	2,536	1,347	16557	27967	37,2
23	24,53	0,708	1,447	16902	32007	34,6

APÊNDICE F – Avaliação do Consumo Alimentar dos Indivíduos com DIGH

Quadro F1a: Avaliação do Consumo Alimentar dos Indivíduos com DIGH.

Caso	Consumo Energético (EI) Kcal	Gasto Energético (EE) Kcal	EI/Peso (Kg) Kcal/Kg	EI/SC (m²) Kcal/ m²	EI/EE Kcal/Kcal
1	2150,64	1794,44	53,77	1831,89	1,2
2	2374,96	1811,58	71,97	2124,3	1,31
3	2249,94	1739,67	60	1937,93	1,29
4	1917,16	1599,91	53,25	1707,17	1,2
5	1695,68	1791,86	47,1	1469,4	0,95
6	2649,18	2066,94	71,6	2176,81	1,28
7	1942,73	1718,5	45,71	1552,94	1,13
8	1979,15	1236,95	65,97	2057,33	1,6
9	1547,18	1495,2	38,68	1371,62	1,03
10	1401,12	1638,68	31,14	1202,68	0,86
11	3539,55	1570,6	88,49	2918,01	2,25
12	1820,89	1730,01	60,7	1697,01	1,05
13	1300,6	1443,44	24,54	1035,51	0,9
14	874,65	1446,2	28,21	885,27	0,6
15	1025,46	1323,44	28,29	968,33	0,77
16	1550,42	1292,06	40,8	1396,77	1,2
17	1268,09	1213,94	46,97	1385,89	1,04
18	1765,7	1433,65	41,55	1543,44	1,23
19	1010,67	1058,37	43,75	1228,04	0,95
20	1567,81	1360,31	35,48	1385,85	1,11
21	1271,63	1405,98	29,99	1093,4	0,9
22	1285,57	1137,51	31,74	1161,31	1,13
23	1234,97	1219,31	29,4	1147,74	1,01
24	1173,43	976,8	32,24	1130,48	1,2

Quadro F1b: Avaliação do Consumo Alimentar dos Indivíduos com DIGH.

Caso	Carboidrato (g)	Proteína (g)	Lipídios (g)	Carboidrato (g/kg)	Proteína (g/kg)	Lipídios (g/kg)
1	308,3	74,7	69	7,71	1,87	1,72
2	293,12	78,91	67,31	8,88	2,39	2,04
3	270,99	91,81	82,49	7,23	2,45	2,2
4	230,82	86,27	65,93	6,41	2,4	1,83
5	217,32	93,46	50,23	6,04	2,6	1,4
6	288,51	115,36	53,36	7,8	3,12	1,44
7	282,38	86,75	51,19	6,64	2,04	1,2
8	256,58	79,23	65,86	8,55	2,64	2,2
9	172,31	89,42	42,5	4,31	2,24	1,06
10	181,67	96,29	27,91	4,04	2,14	0,62
11	457,8	193,85	103,03	11,44	4,85	2,58
12	226,18	89,57	54,7	7,54	2,99	1,82
13	182,44	57,42	44,17	3,44	1,08	0,83
14	111,51	56,67	22,65	3,6	1,83	0,73
15	138,84	56,76	26,35	3,91	1,6	0,74
16	217,33	52,07	53,87	5,72	1,37	1,42
17	381,83	85,01	77,68	14,14	3,15	2,88
18	242,71	81,55	58,47	5,71	1,92	1,38
19	156,03	47,96	22,12	6,75	2,08	0,96
20	224,49	90,78	29,5	5,66	2,29	0,74
21	205,08	45,98	43,81	4,84	1,08	1,03
22	189,61	71,6	28,85	4,68	1,77	0,71
23	197,19	63,05	23,88	4,69	1,5	0,57
24	150,09	55,75	40,9	4,12	1,53	1,12

Quadro F1c: Avaliação do Consumo Alimentar dos Indivíduos com DIGH.

Caso	Carboidrato (%)	Proteína (%)	Lipídios (%)
1	68	16,7	15,3
2	65,93	18,5	15,53
3	60,23	21,53	18,2
4	59,4	23,1	17,73
5	60,13	26,63	30,63
6	61,77	26,23	12
7	67,23	20,57	12,2
8	63,17	20,13	16,73
9	56,63	29,47	13,93
10	58,87	32,13	9,03
11	60,37	25,97	13,67
12	61,67	23,8	14,53
13	63,8	20,8	15,43
14	58,4	29,63	11,97
15	62,27	25,9	11,8
16	66,83	16,23	16,9
17	53,57	24,9	21,53
18	63,47	21,27	15,23
19	68,27	21,33	10,4
20	64,93	26,53	8,6
21	68,87	16	15,17
22	65,37	24,67	9,97
23	69,3	22,33	8,37
24	61,07	22,9	16,53

APÊNDICE G – Avaliação do Consumo Alimentar dos Indivíduos Controles

Quadro G1a: Avaliação do Consumo Alimentar dos Indivíduos Controles.

Caso	Consumo Energético (EI) Kcal	Gasto Energético (EE) Kcal	EI/Peso (Kg) Kcal/Kg	EI/SC (m²) Kcal/ m²	EI/EE Kcal/Kcal
1	2182,23	2196,94	35,2	1286,69	0,99
2	2716,18	2693,88	32,34	1371,81	1,01
3	2604,33	3231,28	31,38	1279,14	0,81
4	3309,9	2635,18	38,04	1581,41	1,26
5	2583,05	2678,8	39,74	1424,74	0,96
6	3101,99	2603,6	36,49	1613,1	1,19
7	1901,14	2571,94	23,76	996,93	0,74
8	3256,27	2353,34	40,2	1698,63	1,38
9	3846,67	2493,88	42,74	1848,47	1,54
10	2393,1	2091,6	33,24	1365,92	1,14
11	3475,07	2767,31	42,38	1758,64	1,26
12	2580,52	1911,87	34,87	1468,71	1,35
13	2522,82	2183,25	38,22	1480,53	1,16
14	2793,96	2054,61	46,57	1788,71	1,36
15	1973,07	1689,59	33,44	1277,89	1,17
16	2672,53	1778,84	49,49	1732,03	1,5
17	1379,33	1806,83	18,89	793,17	0,76
18	1345,69	2042,18	19,79	783,29	0,66
19	1452,05	1820,54	25,93	921,94	0,8
20	1779,91	1765,74	32,36	1181,88	1,01
21	2070,6	1882,97	25,25	1103,14	1,1
22	1751,61	1467,09	37,27	1300,38	1,19
23	1993,82	1579,74	37,62	1377,9	1,26

Quadro G1b: Avaliação do Consumo Alimentar dos Indivíduos Controles.

Caso	Carboidrato (g)	Proteína (g)	Lipídios (g)	Carboidrato (g/kg)	Proteína (g/kg)	Lipídios (g/kg)
1	234,47	79,81	75,32	3,78	1,29	1,21
2	287,07	132,42	103,48	3,42	1,58	1,23
3	303,2	100,34	102,4	3,65	1,21	1,23
4	452,03	126,96	111,36	5,2	1,46	1,28
5	397,66	101,43	66,61	6,12	1,56	1,02
6	369,35	152,61	105,84	4,35	1,8	1,25
7	291,09	80,73	48,16	3,64	1,01	0,6
8	410,03	141,03	101,41	5,06	1,74	1,25
9	497,91	136,3	95,51	5,53	1,51	1,06
10	323,5	108,12	72,43	4,49	1,5	1,01
11	503,02	133,79	92,36	6,13	1,63	1,13
12	358,63	95,54	91,68	4,85	1,29	1,24
13	133,27	58	53,6	2,02	0,88	0,81
14	377,05	111,02	91,04	6,28	1,85	1,52
15	297,81	63,51	60,25	5,05	1,08	1,02
16	354,27	101,5	105,83	6,56	1,88	1,96
17	251,04	46,84	27,6	3,44	0,64	0,38
18	196,24	57,39	44,16	2,89	0,84	0,65
19	218,37	67,83	39,2	3,9	1,21	0,7
20	284,1	66,68	44,19	5,17	1,21	0,8
21	288,27	79,92	70,4	3,52	0,97	0,86
22	255,8	86,67	44,22	5,44	1,84	0,94
23	363,36	92,44	44,21	6,86	1,74	0,83

Quadro G1c: Avaliação do Consumo Alimentar dos Indivíduos Controles.

Caso	Carboidrato (%)	Proteína (%)	Lipídios (%)
1	60,2	20,3	19,5
2	55,83	24,8	19,43
3	60,17	20,27	19,57
4	65,57	18,4	16,03
5	70,1	18,03	11,87
6	58,8	24,37	16,8
7	69,53	19,5	11,03
8	62,33	22,13	15,53
9	68,63	18,53	12,83
10	64,4	21,3	14,3
11	69,6	18,1	12,3
12	66	17,4	16,6
13	70,13	15,6	14,23
14	65,53	19,1	15,37
15	70,3	15,23	14,47
16	63,03	18,2	18,73
17	76,83	14,43	8,73
18	64,87	19,5	15,63
19	67,33	20,73	11,93
20	70,43	17,57	12
21	65,5	18,23	16,27
22	66,33	22,2	11,47
23	72,8	18,27	8,93

ANEXO A - Aprovação do Projeto na Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – CONEP

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Conselho Nacional de Saúde

Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - CONEP

PARECER Nº 1361/2004

Registro CONEP: 10212 Este nº deve ser citado nas correspondências referentes a este projeto)

Registro CEP: 043/2004 Processo nº 25000.064789/2004-90

Projeto de Pesquisa: *"Consequências da deficiência isolada e vitalícia do hormônio do crescimento".*

Pesquisador Responsável: Dr. Manuel Hermínio de Aguiar Oliveira.

Instituição: Universidade Federal de Sergipe/SE

Área Temática Especial: Genética humana c/c cooperação estrangeira.

Ao se proceder à análise das respostas ao Parecer CONEP nº 112/2004, relativo ao projeto em questão, considerou-se que:

a- Foram atendidas as solicitações do referido parecer. 1

b- O projeto preenche os requisitos fundamentais das Resoluções CNS 196/96 e 292/99, sobre Diretrizes. e Normas Regulamentadoras de Pesquisas Envolvendo Seres Humanos:

c- O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da instituição supracitada.

Diante do exposto, a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - CONEP, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 196/96, manifesta-se pela aprovação do projeto de pesquisa proposto.

Situação: Projeto aprovado
Brasília, 15 de julho de 2004.

WILLIAM SAAD HOSSNE Coordenador da CONEP/CNS/MS