

Efectos de la supresión del tratamiento con hormona del crecimiento al alcanzar la talla final

J. MESA

Servicio de Endocrinología. Hospital Vall d'Hebron. Barcelona. España.

En los últimos años, el tratamiento sustitutivo con hormona del crecimiento (GH) para adultos deficitarios ha pasado de representar una perspectiva a ser una indicación clínica, y ha quedado suficientemente demostrada su efectividad al revertir la mayor parte de las manifestaciones del síndrome de deficiencia de GH en el adulto. La experiencia ha permitido diferenciar entre adultos que habían presentado la deficiencia antes de finalizar el crecimiento y la pubertad y los que la presentaban posteriormente. Las diferencias no son sólo etiológicas, sino que también lo son sus características fenotípicas y la respuesta al tratamiento. En este artículo se revisan las distintas formas de presentación según el momento de instauración y los efectos sobre la composición corporal, la densidad mineral ósea, la calidad de vida relacionada con la salud y el perfil lipídico, que comporta la supresión de la GH cuando se alcanza la talla final. También se evalúan los resultados de la reintroducción del tratamiento con GH tras un período libre de tratamiento en adultos a los que se les suprime la GH al llegar a la talla final.

EFFECTS OF GROWTH HORMONE THERAPY SUPPRESSION AFTER REACHING FINAL HEIGHT

In the last few years, growth hormone (GH) replacement therapy in GH-deficient adults has become a clinical reality and its effectiveness has been sufficiently demonstrated by its ability to reverse most of the clinical manifestations of GH deficiency syndrome in adults. Experience has allowed us to differentiate between adults presenting deficiency before the end of growth and puberty and those who subsequently become deficient. The differences are not only etiologic; phenotypic characteristics and response to treatment also differ. In the present article we review the different types of presentation according to their onset and the effects of body composition, bone mineral density, health-related quality of life, and lipid profile when GH therapy is discontinued after final height has been achieved. We also evaluate the results of the reintroduction of GH therapy in adults in whom the therapy was discontinued on reaching final height.

Key words: Growth hormone deficiency in adults. Hypopituitarism. Growth hormone. Treatment. Body composition. Health-related quality of life.

El objetivo del tratamiento con hormona de crecimiento (GH) en la infancia y la adolescencia ha sido clásicamente la obtención del máximo crecimiento lineal. En los primeros años del tratamiento con GH, cuando ésta era escasa debido a su origen extrac-tivo, la dosis y la duración del tratamiento eran inferiores a las actuales, ya que disponemos de hormona recombinante en cantidades ilimitadas. Si entonces se trataban únicamente los casos muy graves de esta deficiencia y el objetivo era mejorar la talla final, actualmente se pretende lograr tallas en el rango normal por medio de pautas de administración más fisiológicas y de mayor duración. Aunque esto ha significado una talla final mejor, habitualmente en clínica no se suele prolongar el tratamiento con GH hasta lograr la máxima altura posible, suspendiéndose bien por satisfacción por parte del paciente o sus padres con la talla alcanzada, por el cumplimiento del protocolo o por la indicación médica al objetivarse una disminución de su eficacia¹.

A pesar de que los efectos fisiológicos de la GH se conocían desde hacía muchos años, no ha sido hasta principios de la pasada década cuando ha quedado claramente definido el denomi-

Palabras clave: Déficit de hormona del crecimiento en el adulto. Hipopituitarismo. Hormona del crecimiento. Tratamiento. Composición corporal. Calidad de vida relacionada con la salud.

Correspondencia: Dr. Jordi Mesa.
Servicio de Endocrinología. Hospital General Vall d'Hebron.
P.º Vall d'Hebron, 119-129. 08035 Barcelona. España.
Correo electrónico: jmesa@hg.vhebron.es

Manuscrito recibido el 23-12-2002; aceptado para su publicación el 28-4-2003.

TABLA 1. Resultados de los estudios controlados en adultos con diagnóstico de DGH

	DGHI frente a controles	Edad (media)	N.º de pacientes	Años sin tratamiento	Autor
Masa grasa subcutánea	↑ (+75%)	28	46	8,8	De Boer et al, 1996 ¹⁷
Masa grasa abdominal	↑ (+85%)	28	46	8,8	De Boer et al, 1996 ¹⁷
Masa muscular	↓ (-20%)	28	46	8,8	De Boer et al, 1995 ¹⁸
Función cardíaca	↓	27	11	7,2	Merola et al, 1993 ¹⁹
	↓	26	7	> 5	Amato et al, 1993 ²⁰
Densidad ósea	↓ (-10%)	26	30	8	Kaufman et al, 1992 ²¹
	↓ (-10%)	26	70	7,4	De Boer et al, 1994 ²²
cLDL	↑ (+20%)	27	64	7,8	De Boer et al, 1994 ²³
Función cognitiva	↓ (-15%)	27	48	7,5	Deijen et al, 1996 ²⁴

↓: inferior al normal; ↑: superior al normal; DGH: deficiencia de hormona del crecimiento de inicio en la infancia.

nado síndrome de deficiencia de GH en el adulto² y el efecto beneficioso de su tratamiento sustitutivo³⁻¹¹. En estos momentos el médico que trata a niños con deficiencia de GH no debe plantearse únicamente el modo de lograr el mayor crecimiento longitudinal posible, sino que también debe distinguir los casos que se beneficiarían de un tratamiento a largo plazo o indefinido.

HORMONA DEL CRECIMIENTO EN EL PERÍODO DE TRANSICIÓN

Utilizamos el término “transicional” cuando queremos referirnos a adolescentes con deficiencia de GH de inicio en la infancia y que siguen un tratamiento sustitutivo pero se están aproximando a la talla final. Este período es comúnmente definido como crecimiento inferior a 2 cm/año y una edad ósea superior a 16 años en varones y de 14 años en mujeres, usualmente con una edad cronológica entre 15 y 18 años^{12,13}. Aunque estos adolescentes estén próximos a su altura final, no significa que hayan logrado la composición corporal y una masa ósea propias del adulto. Habitualmente, los niños y adultos con deficiencia de GH son controlados por servicios distintos, los primeros fundamentalmente por pediatras y los últimos por endocrinólogos, sin una sistemática de transferencia de casos entre ambas unidades. Por dicho motivo, cuando los endocrinólogos de adultos reciben a estos pacientes, en la mayoría de ocasiones el tratamiento con GH ya había sido suspendido varios años antes.

La secreción de GH en estos pacientes es muy variable, pues depende de si la deficiencia era única o múltiple o si se asocia a determinados síndromes congénitos, tumores hipotálamo hipofisarios u otras causas adquiridas de hipopituitarismo. En los casos de deficiencia aislada, y dependiendo del estudio, entre el 30 y el 70% de transicionales presenta concentraciones normales de GH tras la prueba de estimulación^{14,15}. En el resto de las situaciones mencionadas se comprueba mayoritariamente la deficiencia en la reevaluación. No es objeto de esta revisión dar respuesta a distintas cuestiones, como son: ¿qué pacientes deben

ser reevaluados?, ¿cuál es la mejor prueba durante el período transicional?, ¿cómo se valora la respuesta a los distintos estímulos?

El objetivo fundamental es analizar si las evidencias clínicas que apoyan la no interrupción del tratamiento con el fin de prevenir el desarrollo del síndrome de deficiencia de GH en el adulto (DGH) son suficientes para poder plantear dos actitudes distintas, la no interrupción del tratamiento versus la tradicional, de supresión.

¿Los adultos jóvenes deficitarios de GH, tratados durante la infancia, presentan las mismas características clínicas que los pacientes con deficiencia instaurada en la edad adulta?

Los primeros estudios publicados hace una década sobre las manifestaciones clínicas y el efecto del tratamiento con GH en pacientes con el síndrome de DGH consideraron que se trataba de un grupo homogéneo, tanto por las alteraciones que presentaban como por el tipo de respuesta. Sin embargo, tanto la patogenia como el tiempo de evolución hace que, al igual que en otros procesos como el hipogonadismo o el hipotiroidismo, debamos diferenciar si la deficiencia se ha instaurado en la edad adulta o bien en la infancia. Attanasio et al¹⁶ estudiaron un numeroso grupo de adultos con deficiencia de origen en la infancia (DGHI) y lo compararon con otro cuya deficiencia se originó en la edad adulta (DGHA) y pudieron observar que los casos con DGHI presentaban concentraciones inferiores de IGF-1, así como una altura, un índice de masa corporal, una masa magra y una afección en la percepción de la calidad de vida relacionada con la salud menores. Estos datos demuestran la existencia de diferencias tanto clínicas como bioquímicas en la presentación del síndrome, y sugieren su consideración como dos entidades distintas, una ligada al desarrollo y otra metabólica.

Se han publicado distintos estudios transversales que valoran la situación clínica de los pacientes con DGHI que habían suspendido el tratamiento como mínimo durante 5 años¹⁷⁻²⁴. Hay prácticamente unanimidad en la apreciación de alteraciones en la composición corporal, la densidad mineral ósea, la función

cardíaca y el metabolismo lipídico (tabla 1). El hecho de que la talla final lograda sea de -2 DE (desviación estándar) respecto a la media debe hacernos pensar que estos pacientes fueron tratados de forma insuficiente durante la infancia (tanto en la duración como en las dosis empleadas) y que en ningún momento lograron una normalidad absoluta de los distintos aspectos implicados, por lo que la supresión del tratamiento con GH agravaría las alteraciones ya presentes.

A continuación se exponen los cambios fisiopatológicos que suponen la supresión del tratamiento y su posterior reinstauración en las distintas áreas de influencia.

Composición corporal

Hasta estos momentos, se han realizado pocos estudios longitudinales y con un escaso número de pacientes, pero coinciden en los efectos perniciosos que supone la supresión del tratamiento en jóvenes. Así, Rutherford et al²⁵ comunicaron una disminución significativa de la fuerza muscular (5%) y un aumento de la masa grasa (del 19,5 al 24,1%) en un grupo de 8 pacientes a los que se les suspendió durante un año la GH. Colle et al²⁶ obtuvieron resultados similares también en un grupo reducido de casos, pero ya a los 3 meses de la supresión.

En el estudio con el mayor número de casos publicado de adolescentes, Johannsson et al²⁷ comunicaron un mayor aumento tanto de la masa grasa corporal total como de la abdominal, en comparación con los sujetos tratados previamente con GH pero con reserva suficiente y con sujetos control.

Recientemente, distintos autores^{28,29} han apreciado otros importantes y claros efectos tras la supresión, como una disminución de la masa magra y de la tasa de metabolismo basal, que ya presentan modificaciones significativas a las pocas semanas de haber suspendido el tratamiento.

Si son pocos los estudios en adolescentes referidos a los efectos de la supresión, aún son menos los que a su vez valoran los efectos de la reinstauración de la GH. Vahl et al³⁰ han estudiado ambos efectos. Estos autores confirman los efectos desfavorables sobre la composición corporal de la primera, ya comunicados previamente por otros autores, y demuestran que revierten con la segunda.

Densidad mineral ósea

Actualmente, hay evidencia de que la GH es importante para el mantenimiento de la densidad mineral ósea (DMO) en adultos y para alcanzar un adecuado pico de masa ósea (PMO). El PMO es el mayor determinante de riesgo de fracturas osteoporóticas en la edad adulta y, aunque no hay consenso en cuanto al momento en que se alcanza, distintos estudios lo sitúan en la tercera década de la vida³¹. Algunos estudios realizados en pacientes adultos inicialmente deficitarios de GH, tanto en la infancia como en la edad adulta,

presentan una DMO reducida^{21,32}. En los casos de inicio en la infancia, la osteopenia es más grave, se relaciona con no haber alcanzado un adecuado PMO y la puntuación *z* suele estar en el rango de -1 a -2 DE. La mayoría de los pacientes incluidos en los estudios fueron tratados en la infancia de forma no óptima, de acuerdo con los estándares del momento en que se realizó el estudio, puesto que recibieron una dosificación insuficiente, lo iniciaron tardíamente o bien se les suspendió de forma precoz, tal como ocurre en la práctica clínica tanto por parte de los pediatras como de los endocrinólogos. Todos estos condicionantes conllevan un inadecuado PMO y una DMO reducida al llegar a la talla final, en comparación con población control.

La observación de que los pacientes deficitarios de GH de inicio a partir de los 30 años presentan un menor grado de osteopenia que los de inicio en la infancia³² confirma la importancia de la GH *per se* en el logro del PMO y en el mantenimiento de la masa ósea.

La trascendencia clínica de la reducción de la DMO ha sido fuente de debate sobre si se asocia o no a un mayor riesgo de fracturas. Rosen et al³³ comunicaron en un estudio retrospectivo y por medio de cuestionario que en un grupo de pacientes hipopituitarios la frecuencia de fracturas se multiplicaba por 4 en varones y por 2,5 en mujeres, en comparación con el grupo control. En el año 2001, Wüster et al³⁴ publicaron los resultados sobre DMO y frecuencia de fracturas del estudio farmacoepidemiológico prospectivo KIMS. En el estudio, el primero de este tipo a gran escala, se analizaban y comparaban el grupo KIMS de 2.024 hipopituitarios con el grupo EVOS (European Vertebral Osteoporosis Study) de 1.176 controles, observándose una prevalencia de fracturas 2,6 veces superior en el grupo KIMS. Este estudio es el primero que da soporte a la hipótesis de que la deficiencia de GH *per se* aumenta el riesgo de fracturas en adultos hipopituitarios.

Los efectos del tratamiento con GH sobre la masa ósea dependen de distintas variables, como son el grado de osteopenia inicial, la edad, el sexo, la edad de inicio de la deficiencia, la duración de la misma y la dosis de GH utilizada. Este gran número de variables hace difícil la valoración del grado de respuesta del grupo de inicio en la infancia, puesto que en la mayoría de estudios se incluyen pacientes de inicio en la infancia y en la edad adulta y que las dosis utilizadas eran, en muchas ocasiones, suprafisiológicas, ya que estos pacientes provenían de ensayos clínicos en que se calculaban las dosis únicamente en relación con el peso corporal. Aunque limitada, la experiencia en pacientes DGHI indica que se pueden apreciar cambios en la DMO a partir de los 6 meses, mientras que en pacientes DGHA suelen precisarse más de 18 meses³⁵. Tras la discontinuación del tratamiento en adolescentes al llegar cerca de la talla final, se sigue produciendo un incremento en la densidad mineral ósea durante un período cercano a los 2 años, pero con una disminución de los marcadores óseos, lo que indica que la formación ósea desciende durante el

mismo³⁶. Recientemente, Drake et al³⁷ han publicado el primer estudio aleatorizado, que analiza las consecuencias de suspender o bien continuar el tratamiento con GH al llegar a la talla final sobre el PMO. En este estudio multicéntrico británico, los adolescentes que mantenían el tratamiento incrementaban su masa ósea el 6% a los 12 meses, mientras que en los que se les suspendió, no se apreciaron al año cambios significativos.

Calidad de vida relacionada con la salud

Una reducción en la percepción de la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) es una característica bien conocida de la DGHA, así como de la mejoría tras el tratamiento sustitutivo^{6,7,38,39}. Los adultos deficitarios indican la presencia en los pacientes de una cierta fobia social, una baja autoestima, una actitud de aislamiento frente al entorno y pesimismo con tendencia a la depresión, lo cual comporta que éstos vivan menos en pareja y presenten unas tasas superiores de desempleo.

Recientemente se ha comunicado que existe una heterogeneidad entre DGHI y DGHA. En un estudio a doble ciego, controlado con placebo, y la inclusión de un importante número de casos, Attanasio et al¹⁶ observaron que los dos grupos diferían no sólo en su situación basal, en la que los DGHI presentan una menor afección que los DGHA, sino también en la respuesta al tratamiento, apreciándose en éstos unos cambios significativos en las áreas de aislamiento social y movilidad que no se produjeron en los DGHI. Posteriormente, Murray et al⁴⁰ han estudiado con mayor detalle este tema y han demostrado que la edad de instauración de la deficiencia es un determinante de la puntuación basal del test para la valoración de la CVRS. Se especula que estas diferencias pueden deberse a que los pacientes con DGHA tenían antes de la instauración del proceso una percepción normal de la CVRS y que el cambio de situación les afecta más que a los DGHI, quienes ya han crecido con la deficiencia e incluso se han adaptado a ella. Así pues, los cuestionarios que administramos indistintamente infravaloran la verdadera afección de la CVRS y quizá deberían elaborarse unos más específicos para este segmento de edad.

Los efectos de la supresión del tratamiento sobre la CVRS durante el período transicional son poco conocidos, y hasta la actualidad hay pocos estudios publicados. Entre ellos, en el de Vahl et al³⁰ no se apreciaron diferencias en la puntuación global ni en las distintas áreas, al suspender durante un año el tratamiento ni tampoco tras su reintroducción.

Esta falta de respuesta debe ser matizada, puesto que en la mayoría de estudios se incluyen pacientes con DGHI que presentan una escasa afección de la CVRS; sin embargo, en un estudio que selecciona deliberadamente individuos con una notable afección⁴⁰, se aprecia una respuesta a la GH igual, o incluso supe-

rior, a la de los DGHA.

Lípidos y sistema cardiovascular

Los efectos desfavorables de la DGH sobre el perfil lipídico han sido ampliamente comunicados en numerosos estudios⁴¹⁻⁴³. De forma general, aumentan las concentraciones de colesterol total, cLDL, apolipoproteína B y triglicéridos, y disminuyen las de cHDL. Estos cambios se relacionan con fenómenos de resistencia a la insulina asociados con la DGH y a una disminución de la actividad del receptor de LDL, lo que explicaría el incremento de concentraciones de colesterol total y cLDL. El tratamiento sustitutivo con GH es capaz de mejorar algunas de estas alteraciones, disminuyendo el colesterol total y el cLDL^{3,16,44,45}; incluso algunos autores han comunicado incrementos del cHDL.

Las diferencias expuestas anteriormente en relación con el inicio de la deficiencia también se observan en el perfil lipídico. Así, en la serie de Attanasio et al¹⁶ las concentraciones medias de cHDL fueron inferiores a la normalidad en DGHA pero no en DGHI, a pesar de que el 54% de pacientes con DGHI presentaba concentraciones anormalmente bajas de cHDL. En el mismo estudio se objetivó un índice cintura-cadera mayor en DGHA que en DGHI, fenotipo asociado a una mayor resistencia a la insulina y riesgo cardiovascular. Korany et al⁴⁶ también compararon ambos grupos de pacientes y apreciaron que los pacientes con DGHA presentaban concentraciones mayores de colesterol total que los DGHI.

La respuesta al tratamiento consiste en una mejoría en el perfil lipídico, siendo ésta incluso más pronunciada en DGHA que en DGHI^{16,46}. Posteriormente, y manteniendo el tratamiento con GH, las concentraciones de lípidos son similares en ambos grupos⁴⁶. La supresión del tratamiento condiciona un aumento de las concentraciones séricas de colesterol total, cLDL y Apo (b) y una disminución de la Lp(a). Recientemente, Johannsson et al²⁷ estudiaron los efectos metabólicos de la supresión del tratamiento durante 2 años en adolescentes y apreciaron, además del incremento de colesterol total, cHDL y Apo (b), un descenso del cHDL y un aumento de peso, a expensas de masa grasa, condicionando una acumulación de importantes factores de riesgo cardiovascular.

Con respecto a la Lp(a), desde hace años se ha comunicado el incremento de sus concentraciones durante el tratamiento sustitutivo con GH^{47,48}, pero simultáneamente con una disminución del colesterol total y cLDL. En adolescentes hay pocos estudios publicados. Kuromaru et al⁴⁹ comunicaron que en un grupo de 14 adolescentes las concentraciones de Lp(a) se incrementaron de forma progresiva durante 6 meses y que tras la supresión de GH descendían de nuevo hasta sus valores basales.

Es conocido que en la DGH aumentan los factores de riesgo cardiovascular⁴⁴, se producen alteraciones de

TABLA 2. Riesgos frente a beneficios de la interrupción o no del tratamiento con hormona del crecimiento

	Tratamiento ininterrumpido	Tratamiento suspendido
Composición corporal		
Masa grasa	Sin incremento	Incremento anormal
Masa magra	Sin incremento	Incremento anormal
Fuerza muscular	Normal	Reducida
Tolerancia al ejercicio	Normal	Reducida
Masa ósea		
Pico de masa ósea	Adulta	Densidad mineral ósea reducida
Riesgo osteoporosis, fracturas	Normal	Incremento
Perfil lipídico/Riesgo vascular		
Colesterol/triglicéridos	Normal	Incremento
Morbimortalidad cardiovascular (probable)	Normal	Incremento
Calidad de vida relacionada con la salud		
Impacto psicológico	Positivo	Negativo
Impacto educacional	Positivo	Negativo

la función cardíaca⁵⁰ y también se ha descrito una mortalidad prematura de los pacientes con hipopituitarismo que reciben tratamiento hormonal sustitutivo convencional⁵¹, aunque existen discrepancias respecto a si es debida a un incremento en las enfermedades vasculares⁵². El efecto negativo de la DGH en el sistema vascular parece relacionado de forma directa tanto por la GH como por el IGF-1 y de forma indirecta por el perfil lipídico, la hipercoagulabilidad, la disfunción endotelial y la arteriosclerosis.

Los datos disponibles actualmente, aunque limitados, apuntan a que los pacientes con DGHI presentan una mayor afección que los de inicio en la edad adulta. En los primeros se ha demostrado una reducción en el grosor de la pared posterior del ventrículo izquierdo y el septo interventricular, así como una disminución del diámetro interior del ventrículo izquierdo^{19,20}. También se ha demostrado la presencia de alteraciones funcionales, como la reducción de la fracción de eyección ventricular¹⁹. En los estudios que incluyen tanto a DGHI como a DGHA, o únicamente DGHA, no se aprecian alteraciones de la estructura o la función ventricular^{53,54}. Únicamente Longobardi et al⁵⁵ comparan las características cardíacas de pacientes con DGHA y DGHI, en un reducido grupo de 20 casos y 9 controles, todos ellos menores de 40 años. Por medio de métodos isotópicos, estos autores aprecian una reducción de la fracción de eyección en reposo (7%) y en esfuerzo máximo (29%) comparado con controles, pero sin diferencias entre DGHA y DGHI.

La reintroducción del tratamiento con GH en jóvenes ha sido estudiado por Colao et al⁵⁶ en un grupo de pacientes deficitarios tratados con dosis bajas de GH. A los 12 meses de iniciar el tratamiento estos autores objetivaron un incremento significativo de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, clínicamente representado por una mayor capacidad y resistencia al ejercicio. A pesar de los cambios, los pacientes se mantuvieron por debajo de los controles, y no hubieron diferencias entre DGHI y DGHA.

CONCLUSIONES

El período transicional en pacientes con DGHI ofrece nuevos retos para los endocrinólogos, como son identificar los casos tributarios de tratamiento, definir las pruebas más discriminativas en deficiencias aisladas, la dosificación, etc. La supresión del tratamiento es la actitud habitualmente empleada al llegar a este período, siendo las consecuencias de la misma y de su reintroducción el objeto de la presente revisión.

La supresión del tratamiento con GH en adultos jóvenes con DGHI produce efectos desfavorables, tanto en la masa ósea como en la composición corporal y el perfil lipídico (tabla 2). ¿Tienen estas evidencias suficiente peso como para justificar que no se interrumpa el tratamiento al completar el crecimiento lineal? En ausencia de estudios concluyentes que logren demostrar que el tratamiento sustitutivo con GH se asocia con una menor mortalidad, por el momento debería continuarse el tratamiento basándose en criterios de masa ósea y/o calidad de vida relacionada con la salud. Los primeros consistirían en no suspender el tratamiento hasta alcanzar el PMO, y si a pesar de alcanzarlo los pacientes presentan una osteopenia, comparado con controles sanos de su misma edad y sexo, debería plantearse continuar de forma indefinida el tratamiento. Los criterios de CVRS son difíciles de aplicar, dadas las características psicológicas de estos pacientes y los actuales instrumentos de medida utilizados, pero una buena opción podría ser ofrecer un tratamiento a los pacientes que tras un período de supresión después de alcanzar el PMO presentan un deterioro de la percepción de la CVRS. También deberían ser candidatos los pacientes con un particular perfil de riesgo cardiovascular elevado. Es aconsejable una mayor coordinación entre las unidades de pediatría y los endocrinólogos de adultos, con el fin de que los pacientes que llegan al período transicional y son tributarios de un tratamiento indefinido no pasen un largo período sin él que, como se ha demostrado en la presente revisión, les será desfavorable.

AGRADECIMIENTOS

Este estudio ha sido financiado por el FIS del Instituto de Salud Carlos III, Red de Centros(C03/08).

BIBLIOGRAFÍA

- Frindik JP, Baptista J. Adult Height in growth hormone deficiency: historical perspective and examples from the national cooperative growth study. *Pediatrics* 1999;104:1000-4.
- Cuneo TRC, Salomon F, MacGauley GA, Sonksen PH. The growth hormone deficiency syndrome in adults. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1992;37:387-97.
- Salomon F, Cuneo RC, Hesp R, Sonksen PH. The effects of treatment with recombinant human growth hormone on body composition and metabolism in adults with growth hormone deficiency. *N Engl J Med* 1989;321:1797-803.
- Jorgensen JOL, Thuesen L, Ingemannhansen T, Pedersen S, Jorgensen J, Skakkebaek NE, et al. Beneficial effects of growth hormone treatment in GH-deficient adults. *Lancet* 1989;1:1221-5.
- Bengtsson B, Eden S, Lonn L, Kvist H, Stokland A, Lindstedt, et al. Treatment of adults with growth hormone (GH) deficiency with recombinant human GH. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;76:309-17.
- Carroll PV, Christ ER, Bengtsson BA, Carlsson L, Christiansen JS, Clemmons D, et al. Growth hormone deficiency in adulthood and the effects of growth hormone replacement: a review. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:382-95.
- Mesa J, Gómez J, Hernández C, Picó A, Ullied A. Deficiencia de hormona de crecimiento en el adulto: efectos del tratamiento sustitutivo sobre la composición corporal y la calidad de vida relacionada con la salud. *Med Clin (Barc)* 2003;120:41-6.
- Soler Ramón J, Gómez Sáez JM, Gómez Arnáiz N. Modificaciones del perfil lipídico y de función tiroidea en pacientes adultos con hipopituitarismo tras tratamiento sustitutivo con hormona de crecimiento. *Med Clin (Barc)* 1999;113:775-6.
- Gómez Sáez JM, Gómez Arnáiz N, Soler Ramón J. Cambios en la composición corporal en en pacientes con hipopituitarismo tras tratamiento sustitutivo con hormona de crecimiento. *Med Clin (Barc)* 1999;113:246-9.
- Vance ML, Mauras N. Growth hormone therapy in adults and children. *N Engl J Med* 1999;341:1206-15.
- Drake W, Howell S, Monson J, Shalet S. Optimizing GH therapy in adults and children. *Endocrine Rev* 2001;22:425-50.
- Chernausek S. Managing the transition of adolescents with GH deficiency. *J Endocrinol Invest* 2001;24:676-80.
- Blethen S, Baptista J, Kuntze J, Foley T, LaFranchi S, Johanson A. Adult height in growth hormone-deficient children treated with biosynthetic GH. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:418-20.
- Cacciari E, Tassoni P, Cicognani A, Pirazzoli P, Salardi S, Balsamo A. Value and limits of pharmacological and physiological tests to diagnose growth hormone deficiency and predict therapy response: first and second retesting during replacement therapy of patients defined as GH deficient. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:1663-9.
- Tauber M, Moulin P, Pienkowski C, Jouret B, Rochiccioli P. Growth hormone retesting and auxological data in 131 GH-deficient patients after completion of treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:352-6.
- Attanasio AF, Lamberts SW, Matranga AM, Birkett MA, Bates PC, Valk NK, et al. Adult growth hormone deficient patients demonstrate heterogeneity between childhood onset and adult onset before and during human GH treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:82-8.
- De Boer H, Blok GJ, Voerman B, Derriks P, Van der Veen E. Changes in subcutaneous and visceral fat mass during growth hormone replacement therapy in adult men. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1996;20:580-7.
- De Boer H, Blok GJ, Voerman B, De Vries P, Popp-Snijders C, Van der Veen E. The optimal growth hormone replacement dose in adults, derived from bioimpedance analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:2069-76.
- Merola B, Cittadini A, Colao A, Longobardi S, Fazio S, Sabatini D, et al. Cardiac structural and functional abnormalities in adult patients with growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;77:1658-61.
- Amato G, Carella C, Fazio S, La Montagna G, Cittadini A, Sabatini D, et al. Body composition, bone metabolism, and heart structure and function in growth hormone (GH)-deficient adults before and after GH replacement therapy at low doses. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;77:1671-6.
- Kaufman JM, Taelman P, Vermeulen A, Vandeweghe M. Bone mineral status in growth hormone-deficient males with isolated and multiple pituitary deficiencies of childhood onset. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;74:118-23.
- De Boer H, Blok GJ, Van Lingen A, Teule GJ, Lips P, Van der Veen EA. Consequences of childhood-onset growth hormone deficiency for adult bone mass. *J Bone Miner Res* 1994;9:1319-26.
- De Boer H, Blok GJ, Voerman HJ, Phillips M, Schouten JA. Serum lipid levels in growth hormone-deficient men. *Metab Clin Exp* 1994;43:199-203.
- Deijen JB, De Boer H, Blok GJ, Van der Veen EA. Cognitive impairments and mood disturbances in growth hormone deficient men. *Psychoneuroendocrinology* 1996;21:313-22.
- Rutherford OM, Jones DA, Round JM, Buchanan CR, Preece MA. Changes in skeletal muscle and body composition after discontinuation of growth hormone treatment in growth hormone deficient young adults. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1991;34:469-75.
- Colle M, Auzeur J. Discontinuation of growth hormone therapy in growth- hormone-deficient patients: assessment of body fat mass using bioelectrical impedance. *Horm Res* 1993;39:192-6.
- Johannsson G, Albertsson-Wikland K, Bengtsson BA. Discontinuation of growth hormone treatment: metabolic effects in GH-deficient and GH-sufficient adolescent patients compared with control subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:4516-24.
- Cowan FJ, Evans W, Gregory J. Metabolic effects of discontinuing growth hormone treatment. *Arch Dis Child* 1999;80:517-23.
- Gerver W, De Bruin R, Delemarre W, Aldewereld B, Theunissen P, Westerterp K. Effects of discontinuing of growth hormone treatment on body composition and metabolism. *Horm Res* 2000;53:215-20.
- Vahl N, Juul A, Jorgensen JO, Orskov H, Skakkebaek NE, Christiansen JS. Continuation of growth hormone (GH) replacement in GH-deficient patients during transition from childhood to adulthood: a two-year placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:1874-81.
- Matkovic V, Jelic T, Wardlaw G, Ilich J, Goel P, Wright J, et al. Timing of peak bone mass in Caucasian and its implications for prevention of osteoporosis. *J Clin Invest* 1994;93:799-808.
- Holmes SJ, Economou G, Whitehouse RW, Adams JE, Shalet SM. Reduced bone mineral density in patients with adult onset growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78:669-74.
- Rosen T, Wilhelmsen L, Landin-Wilhelmsen K, Lappas G, Bengtsson BA. Increased fracture frequency in adult patients with hypopituitarism and GH deficiency. *Eur J Endocrinol* 1997;137:240-5.
- Wuster C, Abs R, Bengtsson BA, Benmarker H, Feldt-Ras-

- mussen U, Hernberg-Stahl E. The influence of growth hormone deficiency, growth hormone replacement therapy, and other aspects of hypopituitarism on fracture rate and bone mineral density. *J Bone Miner Res* 2001;16:398-405.
35. O'Halloran DJ, Tsatsoulis A, Whitehouse RW, Holmes SJ, Adams JE, Shalet SM. Increased bone density after recombinant human growth hormone therapy in adults with isolated GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;76:1344-8.
36. Fors H, Bjarnason R, Wirent L, Albertsson-Wikland K, Bosaeus L, Bengtsson BA, et al. Currently used growth-promoting treatment of children results in normal bone mass and density. A prospective trial of discontinuing growth hormone treatment in adolescents. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001;55:617-24.
37. Drake W, Carroll P, Maher K, Metcalfe C, Camacho-Hubner C, Shaw N, et al. The effect of cessation of growth hormone therapy on bone mineral accretion in GH-deficient adolescents at the completion of linear growth. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:1658-63.
38. Wren L, Bengtsson BA, Johannsson G. Beneficial effects of long-term GH replacement therapy on quality of life in adults with GH deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998;48:613-20.
39. Rosen T, Wren L, Wilhelmsen L, Wiklund I, Bengtsson BA. Decreased psychological well-being in adult patients with growth hormone deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994;40:111-6.
40. Murray RD, Skillicorn CJ, Howell SJ, Lissett CA, Rahim A, Shalet M. 1999 Influences on quality of life in GH deficient adults and their effect on response to treatment. *Clin Endocrinol* 1999;51:565-73.
41. Rosen T, Eden S, Larson G, Wilhelmsen L, Bengtsson BA. Cardiovascular risk factors in adult patients with growth hormone deficiency. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1993;129:195-200.
42. Angelin B, Rudling M. Growth hormone and hepatic lipoprotein metabolism. *Curr Opin Lipid* 1994;5:160-5.
43. Webb S, Lloveras A, Caballero A, Pérez A, Blanco F, Wagner A, et al. Riesgo aterogénico en la deficiencia de hormona de crecimiento en el adulto. *Endocrinol Nutr* 1999;46:322-5.
44. Weaver JU, Monson JP, Noonan K, John WG, Edwards A, Evans KA, et al. The effect of low dose recombinant human growth hormone replacement on regional fat distribution, insulin sensitivity, and cardiovascular risk factors in hypopituitary adults. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:153-9.
45. Whitehead HM, Boreham C, Mallrath EM, Sheridan B, Kennedy L, Atkinsons AB, et al. Growth hormone treatment of adults with growth hormone deficiency: results of a 13-month placebo controlled cross over study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1992;36:45-52.
46. Koranyi J, Svensson J, Gotherstrom G, Sunnerhagen KS, Bengtsson B, Johannsson G. Baseline characteristics and the effects of five years of GH replacement therapy in adults with GH deficiency of childhood or adulthood onset: a comparative prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:4693-9.
47. Edén S, Wiklund O, Oscarsson J, Rosén T, Bengtsson B. Growth hormone treatment of growth hormone deficient adults results in a marked increase of Lp(a) and HDL cholesterol concentrations. *Atherosclerosis* 1997;133:115-21.
48. Nolte W, Radisch C, Armstrong VW, Hufner M, Von zur Muhlen A. The effect of recombinant human GH replacement therapy on lipoprotein (a) and other lipid parameters in adults with acquired GH deficiency: results of a double-blind and placebo-control trial. *Eur J Endocrinol* 1997;137:459-66.
49. Kuramaru R, Kohno H, Ueyama N, Hassan HN, Honda S, Hara T. Long-term prospective study of body composition and lipid profiles during and after growth hormone treatment in children with GH deficiency: gender-specific metabolic effects. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:3890-6.
50. Colao A, Marzullo P, Di Somma C, Lombardi G. Growth hormone and the heart. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001;54:137-54.
51. Rosen T, Bengtsson BA. Premature mortality due to cardiovascular disease in hypopituitarism. *Lancet* 1990;336:285-8.
52. Sanmartí A. Morbimortalidad cardiovascular en el hipopituitarismo. ¿Hay evidencias de que pueda atribuirse al déficit de hormona de crecimiento? *Endocrinol Nutr* 2002;49:213-6.
53. Thuesen L, Jorgensen JO, Muller JR, Kristensen BO, Skakkebaek NE, Vahl N, et al. Short and long-term cardiovascular effects of growth hormone therapy in growth hormone deficient adults. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994;41:615-20.
54. Valcavi R, Gaddi O, Zini M, Lavicoli M, Mellino U, Portioli I. Cardiac performance and mass in adults with hypopituitarism: effects of one year of growth hormone treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:659-66.
55. Longobardi S, Cuocolo A, Merola B, Left Di Rella F, Colao A, et al. Left ventricular function in young adults with childhood and adulthood onset growth hormone deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998;48:137-143.
56. Colao A, di Somma C, Cuocolo A, Spinelli L, Tedesco N, Pivonello R, et al. Improved cardiovascular risk factors and cardiac performance after 12 months of growth hormone (GH) replacement in young adult patients with GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1874-81.