

## Documentos de los grupos de trabajo

# Guía clínica del manejo de la deficiencia de hormona de crecimiento en el adulto

A. GILSANZ, A. PICÓ, E. TORRES Y C. VARELA\*

\*En nombre del grupo de trabajo de neuroendocrinología de la sociedad española de endocrinología y nutrición

## INTRODUCCIÓN

La deficiencia de hormona de crecimiento (GH) en el adulto (DGHA) ha adquirido una importancia creciente en los últimos años, debido a los efectos clínicos adversos bien conocidos que condicionan el déficit y a la disponibilidad ilimitada de GH para el tratamiento<sup>1,2</sup>.

Los pacientes con DGHA tienen una salud deteriorada por las alteraciones en la composición corporal, en el rendimiento físico, por los trastornos metabólicos que conlleva y por la reducción del bienestar psicológico y de la calidad de vida, junto con una reducción de la esperanza de vida, por un incremento de factores de riesgo cardiovascular. Estas alteraciones mejoran o se corrigen con el tratamiento sustitutivo con GH. La experiencia acumulada en los últimos 15 años de los efectos beneficiosos del tratamiento sustitutivo con GH ha influido en que en la mayoría de los países se haya aprobado el uso de GH como terapia sustitutiva en la DGHA. En España, la indicación del tratamiento con GH en la DGHA está aprobada por el Ministerio de Sanidad desde el año 1998, previa aceptación por los comités asesores correspondientes.

## ETIOLOGÍA

Las causas de la DGHA son las mismas que las causas del déficit de otras hormonas hipofisarias (tabla 1)<sup>3,4</sup>. La posibilidad de una deficiencia de GH en pacientes con alteraciones orgánicas hipofisarias oscila entre un 45%, cuando no existe otro déficit asociado, y un 100% en pacientes con déficit múltiples<sup>5</sup>. Cuando el déficit de GH ocurre en la infancia como consecuencia de un déficit orgánico hipofisario, el déficit persistirá con toda probabilidad durante la vida adulta. Por el contrario, el déficit idiopático de GH diagnosticado durante la infancia puede no confirmarse al finalizar el crecimiento.

**TABLA 1. Principales causas de hipopituitarismo (%)<sup>3,4</sup>**

Tumor hipofisario	76
Tumor paraselar (craniofaringioma, etc.)	13
Idiopática	8
Enfermedades granulomatosas, sarcoidosis, etc.	1
Síndrome de Sheehan	0,5

## CLÍNICA

Las manifestaciones clínicas de la DGHA se exponen en la tabla 2<sup>6-24</sup>.

## DIAGNÓSTICO BIOQUÍMICO DE LA DEFICIENCIA DE HORMONA DE CRECIMIENTO

El diagnóstico de la deficiencia de GH se realiza con la determinación de la GH sérica tras pruebas de estímulo farmacológico. La determinación del factor de crecimiento similar a la insulina tipo I (IGF-I) sérica es de ayuda, aunque la normalidad no descarta la deficiencia, y a la inversa, un valor disminuido no es diagnóstico de deficiencia. No son válidas las determinaciones séricas aisladas de IGF-I ni proteína transportadora de factor de crecimiento tipo 3 (IGFBP-3) por su frecuencia de falsos negativos (hasta un 70% de los valores de IGF-I y un 72% de los de IGFBP-3 son normales)<sup>3,5,25,26</sup> (tabla 3).

La determinación de la IGF-I sérica debe interpretarse de acuerdo con los valores de referencia ajustados a la edad y el sexo, así como con el método empleado para su cuantificación<sup>26</sup>.

Para la práctica de una prueba de estímulo de GH el paciente debe estar en una situación clínica estable, con una sustitución adecuada del resto de deficiencias hormonales, si las hubiere.

### Pruebas farmacológicas

#### Hipoglucemia insulínica

Es la prueba de estímulo más utilizada y es la prueba de referencia<sup>5,26</sup>. Debe realizarse en las unidades de pruebas funcionales endocrinas expertas en la práctica

Manuscrito recibido el 18-10-2004; aceptado para su publicación el 25-10-2004.

**TABLA 2. Cuadro clínico de la deficiencia de hormona de crecimiento en el adulto<sup>13-24</sup>**

Clínica <sup>6-12</sup>	Efectos demostrados del tratamiento <sup>13-24</sup>
<i>Alteraciones de la composición corporal</i> Aumento de masa grasa y disminución de masa magra Distribución anómala de la grasa corporal ( $\uparrow$ de índice cintura/cadera) Disminución del agua corporal total Disminución de la masa ósea y aumento de riesgo de fracturas	<i>Composición corporal</i> Aumento de masa magra y disminución de masa grasa Disminución de índice cintura/cadera Incremento del agua corporal Aumento de la masa ósea
<i>Alteraciones de la calidad de vida</i> Disminución de la energía y el dinamismo Baja autoestima y aislamiento social Disminución de la capacidad de concentración	<i>Calidad de vida</i> Aumento de la energía y el humor Mejora la autoestima y el aislamiento social Aumento de la vitalidad y de la movilidad física
<i>Reducción de la capacidad de ejercicio</i> Disminución de la duración del ejercicio físico Reducción de masa muscular que condiciona disminución de la captación máxima de $O_2$ Trastornos de la función cardíaca	<i>Capacidad de ejercicio</i> Aumento de la capacidad de ejercicio Aumento de masa muscular y de la captación máxima de $O_2$ Aumento de la potencia máxima muscular
<i>Factores de riesgo cardiovascular</i> Alteraciones de la estructura y función cardíaca Alteraciones del perfil lipídico Aumento de la masa grasa Obesidad abdominal y resistencia a la insulina Aumento de la íntima de la carótida y del grosor de la media Aumento del fibrinógeno y el PAI-1 Aumento de la proteína C reactiva, la interleucina 6 de la homocisteína	<i>Factores de riesgo cardiovascular</i> Aumento de los volúmenes sistólico y diastólico, y aumento de la masa de la pared del ventrículo izquierdo Mejora del perfil lipídico Disminución de la proteína C reactiva, la interleucina 6 y la homocisteína

PAI-1: inhibidor del activador de plasminógeno tipo 1.

**TABLA 3. Procedimientos para el diagnóstico de deficiencia de la hormona de crecimiento (GH) en situaciones específicas**

<i>Adulto con diagnóstico de deficiencia aislada de GH en la niñez</i> En las tres cuartas partes de los casos, la GH responde con normalidad en la edad adulta <sup>3</sup> . Por tanto, hay que confirmar que la deficiencia persiste con 2 pruebas de estímulo farmacológico <sup>26,27</sup>
<i>Adulto con diagnóstico de deficiencia de GH e hipopituitarismo por enfermedad orgánica hipotálamo-hipofisaria (p. ej., craniofaringioma) en la niñez</i> Diagnóstico establecido. No se requiere ninguna prueba de confirmación <sup>27</sup>
<i>Adulto con hipopituitarismo por enfermedad orgánica hipotálamo-hipofisaria</i> Requiere una sola prueba de estímulo farmacológico para diagnosticar deficiencia de GH <sup>27</sup> . Este criterio no es aún admitido en España por algunos comités asesores para la GH
<i>Paciente anciano con hipopituitarismo orgánico adquirido en la edad adulta</i> El mismo procedimiento que en la situación anterior <sup>27</sup> . Este criterio aún no es admitido en España por algunos comités asesores para la GH

de esta prueba. Entre las contraindicaciones se encuentran las siguientes:

- Cardiopatía isquémica.
- Epilepsia.
- Accidente cerebrovascular.
- Edad avanzada.

No se lleva a cabo en pacientes con diabetes mellitus y no es válida en la obesidad importante. Para aceptar la prueba como válida la glucemia debe descender por debajo de 40 mg/dl (2,2 mmol/l). Un pico de GH sérica superior a 5 ng/ml se considera una respuesta normal. La deficiencia es profunda cuando el pico de GH sérica en la prueba es inferior a 3 ng/ml.

### Estímulos alternativos

En individuos en los que la práctica de la hipoglucemia insulínica se halla contraindicada se deberá practicar otra prueba.

1. Pruebas de estímulo con glucagón o arginina: son válidas, aunque los valores de normalidad se hallan menos estandarizados en relación con la hipoglucemia insulínica.

2. Prueba combinada de arginina con hormona liberadora de GH (GHRH).

3. Pruebas de GHRH con el péptido liberador de la hormona de crecimiento (GHRP-6): son también una alternativa, si bien los puntos de corte para el diagnóstico son diferentes.

4. Prueba de estímulo con clonidina: no se aconseja en el adulto.

En cualquier caso, la sensibilidad y la especificidad de cada prueba es muy variable según el grupo de pacientes estudiados, así como la experiencia propia del clínico que las utiliza.

### TRATAMIENTO CON HORMONA DE CRECIMIENTO

Los pacientes con DGHA deben ser tratados con GH con el fin de reducir los síntomas y los signos secundarios a la deficiencia. La indicación del tratamiento en pacientes deficitarios debe ser individualizada valorando riesgo/beneficio en cada paciente<sup>28,29</sup>.

Antes de iniciar el tratamiento sustitutivo con GH hay que considerar varios factores, como la edad, el sexo, el índice de masa corporal (IMC) y la vía de administración estrogénica en la mujer. La secreción de

GH es casi el doble en la mujer que en el varón, y disminuye con la edad y en la obesidad.

### ¿Qué pacientes deben ser tratados?

Aquellos con deficiencia grave de GH, por enfermedad hipotálamo-hipofisaria, por irradiación craneal o previamente diagnosticados de deficiencia en la infancia una vez confirmada la persistencia de déficit finalizado el crecimiento<sup>5</sup>.

El objetivo será corregir o mejorar las anomalías asociadas a la DGHA y lograr los máximos beneficios con mínimos o nulos efectos secundarios, con la dosis más baja posible.

## DOSIS

Es recomendable empezar con dosis bajas, entre 0,15-0,30 mg/día (2-5 µg/kg de peso/día) para evitar los efectos adversos como la retención hídrica<sup>5,30</sup>. La dosis de inicio dependerá de:

1. La edad del paciente (los pacientes ancianos requieren menos dosis que los jóvenes)<sup>32</sup>.
2. El sexo (las mujeres requieren dosis superiores a los varones)<sup>31-36</sup>.

3. La vía de administración del tratamiento estrogénico (los estrógenos orales disminuyen los valores séricos de IGF-I, mientras que la administración trasdér mica de estradiol no tiene dicho efecto)<sup>31,34</sup>.

La GH debe administrarse diariamente mediante inyección por vía subcutánea, antes de acostarse. La dosis de GH se incrementará gradualmente, con intervalo mensual, según la respuesta clínica y bioquímica. La dosis de mantenimiento puede variar considerablemente entre personas, pero no suele exceder de 1 mg/día (10-12 µg/kg de peso/día)<sup>32,36,38</sup>.

Debido a que la sensibilidad al tratamiento y la absorción de GH varía entre individuos, la determinación de la dosis de GH basada en el peso o la superficie corporal han perdido vigencia. La dosificación anterior en unidades internacionales se realiza en la actualidad en microgramos por kg de peso y día.

## EFICACIA Y MONITORIZACIÓN DEL TRATAMIENTO CON HORMONA DE CRECIMIENTO

La monitorización del tratamiento se realiza mediante el examen físico, los cambios en la composición corporal, los cuestionarios de calidad de vida y la concentración sérica de IGF-I, que es el mejor marcador bioquímico de la acción de la GH. La mayoría de síntomas y alteraciones de la DGHA desaparecen o mejoran con la terapia sustitutiva.

Deberán monitorizarse las concentraciones séricas de IGF-I (ajustadas por edad y sexo) y los efectos indeseables cada 1-2 meses. Si las concentraciones séricas de IGF-I se mantienen bajas, la dosis debe incre-

mentarse de forma paulatina, con control de IGF-I hasta su normalización<sup>38</sup>. Por el contrario, si aparecen efectos secundarios o concentraciones séricas de IGF-I por encima del rango normal de referencia, la dosis de GH deberá disminuirse o suspenderse, con monitorización clínica y analítica en 2-4 semanas.

Tras la estabilización de la dosis, probablemente la cuantificación de la IGF-I sérica de forma periódica sea el parámetro más útil para el ajuste terapéutico<sup>38</sup>. Se recomienda el control bioquímico al menos cada 6 meses. Otras parámetros de monitorización incluyen:

1. Cambios en la composición corporal (disminución de masa grasa con disminución de la grasa subcutánea y abdominal, aumento de la masa muscular y mejoría de la función cardíaca)<sup>7,13</sup>.

2. Mejora de la calidad de vida. La mejoría de la sensación de bienestar psicológico del paciente se hace patente en las valoraciones de los cuestionarios de calidad de vida<sup>16,17</sup>.

3. Aumento de densidad mineral ósea (DMO) con incremento de marcadores de formación y resorción ósea<sup>16,19,23</sup>.

4. Mejora de algunos factores de riesgo cardiovascular (disminución de grasa abdominal, cambios en el perfil lipídico, disminución de la concentración sérica del colesterol total y del colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad [cLDL], y elevación de los valores séricos de colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad [cLHL])<sup>13,15,20,21</sup>. Las modificaciones de estos parámetros varían de unos pacientes a otros, y para algunos de aquellos hay que esperar largo tiempo, para valorar la respuesta al tratamiento<sup>22,23</sup>.

5. En pacientes con antecedentes de tumores hipotálamo-hipofisarios deberá realizarse periódicamente una resonancia magnética, para comprobar la posible recurrencia o crecimiento de restos tumorales preexistentes, si bien el tratamiento con GH no obliga a intensificar el seguimiento, habitual de estos pacientes.

## EFEKTOS SECUNDARIOS Y SEGURIDAD DEL TRATAMIENTO

Los efectos secundarios aparecen con más frecuencia en pacientes mayores o bien en aquellos que presentan valores de IGF-I por encima del rango de referencia.

En los primeros estudios, debido a dosis estándar en general excesivamente altas, aparecían efectos relacionados con la retención hídrica, como artralgias, edemas periféricos o generalizados, síndrome del túnel carpiano, parestesias, intolerancia a la glucosa y dolores musculares. Estos síntomas son transitorios, y disminuyen o desaparecen al reducir la dosis de GH<sup>38</sup>. En la actualidad, empezando con dosis bajas e incrementos graduales, se evitan estos inconvenientes, y los efectos secundarios son poco frecuentes<sup>38</sup>.

La hipertensión intracraneal benigna se ha descrito con cierta frecuencia en niños tratados con GH, si bien su presentación en adultos es excepcional.

La incidencia de episodios cardiovasculares y de alteraciones del metabolismo hidrocarbonado es similar a la de la población sana de igual sexo o edad.

La posibilidad de que el tratamiento con GH pueda iniciar nuevos cánceres o reactivar tumores benignos preexistentes es una hipótesis que se debe considerar. En algunos estudios epidemiológicos se ha descrito una asociación entre las concentraciones séricas elevadas de IGF-I y el incremento del riesgo de desarrollar determinados tumores (mama, próstata, colon o pulmón)<sup>39-41</sup>; si bien en pacientes acromegálicos no se ha demostrado un aumento de la mortalidad global por cáncer.

Los niños con déficit de GH secundario a una neoplasia subyacente cerrada, como por ejemplo una leucemia o un tumor cerebral, tratados con GH presentaron un riesgo de recurrencia tras 6,4 años de media de tratamiento, inferior al grupos de control sin tratamiento<sup>43,44</sup>.

Las bases de datos internacionales recientes<sup>45,46</sup>, con más de 8.000 pacientes procedentes de 27 países seguidos durante años, permiten ser optimistas pues la tasa de recurrencia de adenomas hipofisarios o craneofaringiomas así como de neoplasias *de novo*, no son más altas que en la población general.

## SEGUIMIENTO A LARGO PLAZO

El tratamiento sustitutivo en principio debe mantenerse de por vida, si bien es probable que la dosis deba ser disminuida en el seguimiento. En pacientes ancianos el seguimiento debe realizarse con más frecuencia, y hay que hacer especial énfasis en el ajuste de la dosis, valorando los beneficios o los efectos adversos para continuar o suspender tratamiento. En pacientes que no perciban beneficios de la terapia tras 6 meses del inicio deberá valorarse su suspensión.

En la actualidad, se dispone de escasa información sobre los resultados del tratamiento a largo plazo. Son necesarios estudios a largo plazo con grupos de control en que se valore la eficacia del tratamiento (disminución de mortalidad cardiovascular, disminución del

número de fracturas, etc.), además de confirmar que no se incrementa el número de nuevas neoplasias o que no recurren tumores benignos ya existentes.

## CONTRAINDICACIONES DEL TRATAMIENTO CON HORMONA DE CRECIMIENTO

Son contraindicaciones absolutas del tratamiento con GH:

1. Enfermedades malignas activas.
2. Hipertensión intracraneal.
3. Retinopatía diabética preproliferativa o proliferativa.
4. Síndrome del túnel carpiano activo.

Durante los primeros meses de embarazo, el tratamiento con GH no está contraindicado, pero debe retirarse en el segundo trimestre, pues la GH es producida por la placenta. Tampoco debe ser una contraindicación que el paciente tenga más de 65 años, pues en muchas ocasiones las personas de más edad son las que obtienen mayor beneficio, con dosis ajustadas.

El tratamiento sustitutivo con GH en la DGHA tiene una mortalidad similar en estos pacientes y en la población general. Incluso parece existir un impacto favorable sobre la mortalidad incrementada de pacientes con panhipopituitarismo, tratados convencionalmente pero sin GH, aunque estos datos aún están por confirmar<sup>46</sup>.

## TRANSICIÓN DE LA DEFICIENCIA DE HORMONA DE TRATAMIENTO DE INICIO EN LA INFANCIA A LA EDAD ADULTA

La DGHA no es una entidad clínica única, ya que su inicio puede aparecer en la infancia o en la vida adulta. La deficiencia de GH durante la infancia (DGHI) se manifiesta principalmente por un crecimiento retardado, que puede corregirse por una adecuada sustitución hormonal. Dado que el tratamiento se suspende cuando se alcanza la talla adulta, su retirada da como resultado diferencias en el fenotipo clínico y en la respuesta al tratamiento entre ambos grupos de pacientes (DGHI y DGHA) (tabla 4)<sup>47-51</sup>.

**TABLA 4. Diferencias entre el cuadro clínico de la deficiencia de hormona de crecimiento (GH) de inicio en la infancia (DGHI) y en el adulto (DGHA)**

	DGHI	DGHA
Concentraciones séricas disminuidas de IGF-I	(+++)	(++/+) Z-score: 0, -1 DE
Densidad mineral ósea	Z-score: -1, -2 DE	Z-score: 0, -1 DE
Composición corporal	(+++)	(++)
Disminución de la masa muscular	(++)	(++)
Aumento de masa grasa	(+)	(++)
Reducción de la capacidad de ejercicio		
Calidad de vida relacionada con la salud	Escasamente valorada	Disminuida
Función cardíaca	Reducción de los diámetros internos del ventrículo izquierdo (VI)	
Respuesta al tratamiento	Reducción del grosor de la pared del VI y del septo interventricular	(++)
Efectos secundarios	(+++)	(++/+++)

IGF-I: factor de crecimiento similar a la insulina tipo I; DE: desviación estándar.

**TABLA 5. Resultados de estudios controlados en adultos con deficiencia de hormona de crecimiento (DGH) de inicio en la infancia (DGHI) en relación con el efecto de la retirada del tratamiento sustitutivo con GH una vez finalizado el crecimiento**

Variable	DGH frente a control (%)	Edad	Número de pacientes	DGHI	Años sin tratamiento
Masa grasa subcutánea	+75	28	46	16	8,8
Masa grasa intraabdominal	-20	28	46	16	8,8
Masa muscular	-20	28	46	18	8,8
Densidad ósea	-10	26,5	70	25	7,4
Función cardíaca	Disminuida	26	7	0	> 5
cLDL sérico	20	27,1	64	26	7,8
Función cognitiva	-15	27	48	17	7

cLDL: colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad.

Modificado de De Boer et al<sup>51</sup>.

### Consecuencias de la interrupción del tratamiento con hormona de crecimiento

Las consecuencias de la depleción prolongada de GH en adultos se han evaluado en adultos con DGHI y DGHA. Aunque ambos grupos de pacientes muestran similitudes importantes, no son enteramente comparables. Los principales estudios controlados realizados en adultos con DGHI donde se evalúan las consecuencias de la retirada del tratamiento con GH al finalizar el crecimiento se recogen en la tabla 5.

Estas observaciones no son exclusivamente el resultado de la retirada del tratamiento con GH al final del crecimiento, sino que también reflejan la consecuencia de un tratamiento subóptimo durante la infancia y la adolescencia, debido a la limitación en la suplementación de hormona. Es esperable que las nuevas generaciones de adolescentes deficitarios de GH inicien la edad adulta en mejores condiciones que generaciones pasadas, debido a tratamientos más óptimos durante la infancia y a que dosis más elevadas de GH puedan conseguir una normalización de la densidad mineral ósea<sup>50</sup>.

Tomados de forma conjunta, todos estos datos apoyan la continuación del tratamiento con GH en niños con déficit de GH. Sin embargo, no existe una duración establecida para el intervalo existente entre la finalización del tratamiento del niño deficitario y el inicio del tratamiento del adulto deficitario. En la mayoría de los casos, es necesario reevaluar a estos pacientes para confirmar la persistencia de un déficit de GH<sup>51</sup>.

En los pacientes con déficit estructural o genético, existe menos duda acerca de la persistencia del déficit de GH una vez finalizado el crecimiento. Quizá en este grupo de pacientes el tratamiento no debería interrumpirse y sí hacer una disminución paulatina de la dosis para adaptarla a la requerida en edad adulta. Por el contrario, es necesaria una evaluación exhaustiva en los pacientes con déficit idiopático de GH durante la infancia.

La identificación de los factores de riesgo que determinan la posibilidad de desarrollar el síndrome de déficit de GH del adulto es un paso esencial en el proce-

so de selección de pacientes con déficit de GH en la infancia que pueden o no beneficiarse de la continuación del tratamiento con GH. A diferencia del niño que precisa la GH para el crecimiento, en la edad adulta únicamente en los pacientes con déficit grave de GH se ha demostrado un beneficio del tratamiento sustitutivo.

### BIBLIOGRAFÍA

- Carroll PV, Christ ER, Bengtsson BA, Carlsson L, Christiansen JS, Clemons D, et al. Growth hormone deficiency in adulthood and the effects of growth hormone replacement: a review. *Growth Hormone Research Society Scientific Committee*. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83:382-95.
- De Boer H, Block GJ, Van der Veen E. Clinical aspects of growth hormone deficiency in adults. *Endocrine Reviews*. 1995;16:63-86.
- Bates AS, Van't Hoff W, Jones PJ, Clayton RN. The effect of hypopituitarism on life expectancy. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81:1169-72.
- Vance ML MN. Growth hormone therapy in adults and children. *N Eng J Med*. 1999;341:1206-16.
- Growth Hormone Research Society Workshop on Adult Growth Hormone Deficiency. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of adults with growth hormone deficiency: summary statement of the Growth Hormone Research Society Workshop on Adult Growth Hormone Deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83:379-81.
- Cuneo RC, Salomon F, MacGauley GA, Sönksen PH. The growth hormone deficiency syndrome in adults. *Clin Endocrinol(Oxf)*. 1992;37:387-97.
- Baum HBA, Biller BMK, Finkelstein JS, Cannistraro KB, Oppenheim DS, Schenfeld DA, et al. Effects of physiologic growth hormone therapy on bone density and body composition in patients with adult-onset growth hormone deficiency: a randomized, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med*. 1996; 125:883-90.
- Beshyah SA, Freemantle C, Thomas E, Rutherford O, Page B, Murphy M, et al. Abnormal body composition and reduced bone mass in growth hormone deficient hypopituitary adults. *Clinical Endocrinology (Oxf)*. 1995;42:179-89.
- Binnerts A, Deurenberg P, Swart GR, Wilson JH, Lambert SW. Body composition in growth hormone-deficient adults. *Am J Clin Nutr*. 1992;55:918-23.
- Cuneo RC, Salomon F, Wiles CM, Sönksen PH. Skeletal muscle performance in adults with growth hormone deficiency. *Horm Res*. 1990;35 Suppl:55-60.

11. De Boer H, Blok GJ, Voerman HJ, Phillips M, Schouten JA. Serum lipid levels in growth hormone deficient men. *Metabolism*. 1994;43:199-203.
12. Rosen T, Wirén L, Wilhelmsen L, Wiklund I, Bengtsson BA. Decreased psychological well-being in adult patients with hormone deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1994;40:111-6.
13. 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.
14. Beshyah SA, Freemantle C, Shabi M, Anyaoku V, Merson S, Lynch SE, et al. Replacement treatment with biosynthetic growth hormone in growth hormone-deficient hypopituitary adults. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1995;42:73-84.
15. Cuneo RC, Salomon F, Watts GF, Hesp R, Sönksen PH. Growth hormone treatment improves serum lipids and lipoproteins in adults with growth hormone deficiency. *Metabolism*. 1993;42:1519-23.
16. Baum HB, Biller BM, Katzenelson L, Oppenheim DS, Clemmons DR, Cannistraro KB, et al. Assessment of growth hormone (GH) secretion in men with adult onset deficiency compared with that in normal men-a clinical research center. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81:84-92.
17. Baum HB, Katzenelson L, Sherman JC, Biller BM, Hayden DL, Schoenfeld DA, et al. Effects of physiological growth hormone (GH) therapy on cognition and quality of life in patients with adult-onset GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83:3184-9.
18. Baum HB, Biller BM, Finkelstein JS, Cannistraro KB, Oppenheim DS, Schoenfeld DA, et al. Effects of physiologic growth hormone therapy on bone density and body composition in patients with adult-onset growth hormone deficiency: a randomized, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med*. 1996;125:883-90.
19. Johansson G, Rosen T, Bosaeus I, Sjostrom L, Bengtsson BA. Two years of growth hormone (GH) treatment increases bone mineral content and density in hypopituitary patients with adult onset GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81:2865-7.
20. Cuneo RC, Judd S, Wallace JD, et al. The Australian Multicenter Trial of Growth Hormone (GH) Treatment in GH-Deficient Adults. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83:107-16.
21. Colao A, Marzullo P, Di Somma C, Lombardi G. Growth hormone and the heart. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2001;54:137-54.
22. Gibney J, Wallace JD, Spinks T, Schnorr L, Ranicar A, Cuneo RC, et al. The effect of 10 years of recombinant human growth hormone (GH) in adult GH-deficient patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84:2596-602.
23. Chrisoulidou A, Beshyah SA, Rutherford O, Spinks TJ, Mayet J, Kyd F, et al. Effects of 7 years of growth hormone replacement therapy in hypopituitary adults. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85:3762-9.
24. Verhelst J, Abs R, Vandeweghe M, Mockel J, Legros JJ, Copinschi G, et al. Two years of replacement therapy in adults with growth hormone deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1997;47:485-94.
25. Díez JJ. El síndrome de deficiencia de hormona de crecimiento en adultos: criterios actuales para el diagnóstico y tratamiento. *Med Clin (Barc)*. 2000;114:468-77.
26. Shalet SM, Toogood A, Rahim A, Brennan BM. The diagnosis of growth hormone deficiency in children and adults. *Endocr Rev*. 1998;19:203-23.
27. Frohman LA. Controversy about treatment of growth hormone-deficient adults: a commentary. *Ann Intern Med*. 2002;137:202-4.
28. Murray RD, Skillicorn CJ, Howell SJ, Lissett CA, Rahim A, Shalet SM. Dose titration and patient selection increases the efficacy of GH replacement in severely GH deficient adults. *Clin Endocrinology (Oxf)*. 1999;50:749-57.
29. Toogood AA, Shalet SM. Growth hormone replacement therapy in the elderly with hypothalamic-pituitary disease: a dose-finding study. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84:131-6.
30. Bengtsson BA, Abs R, Bennmarker H, Monson JP, Feldt-Rasmussen U, Hernberg-Stahl E, et al. The effects of treatment and the individual responsiveness to growth hormone (GH) replacement in 665 GH-deficient adults. KIMS Study Group International board. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84:3929-35.
31. Cook DM, Ludlan WH, Cook MB. Route of estrogen administration helps to determine growth hormone (GH) replacement dose in GH Deficient adults. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84:3956-60.
32. Drake WM, Howell SJ, Monson JP, Shalet SM. Optimizing GH therapy in adults and children. *Endocrine Rev*. 2001;22:425-50.
33. Burman P, Johansson AG, Siegbahn A, Vessby B, Karlsson F. Growth hormone (GH)-deficient men are more responsive to GH replacement therapy than women. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82:550-5.
34. Janssen YJH, Helmerhorst F, Frolich M, Roelfsema F. A switch from oral (2 mg/day) to transdermal (50 µg/day) 17-β-estradiol therapy increases serum insulin-like growth factor-I levels in recombinant human growth hormone (GH)-substituted women with GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85:464-7.
35. Span JPT, Pieters GFFM, Sweep CGJ, Hermus ARMM, Smals AGH. Gender difference in insulin-like growth factor-I response to growth hormone (GH) treatment in GH-deficient adults: role of sex hormone replacement. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85:1121-5.
36. De Boer H, Blok GJ, Popp-Snijders C, Stuurman L, Baxter RC, Van der Veen E, et al. Monitoring of growth hormone replacement therapy in adults based on measurements of serum markers. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81:1371-7.
37. Newman CB, Kleinberg DL. Adult growth hormone deficiency. *Endocrinologist*. 1998;8:178-86.
38. Blethen S. Dosing, monitoring, and safety of growth hormone-replacement therapy in adults with growth hormone deficiency. *Endocrinologist*. 1998;8:S36-40.
39. Chan JM, Stampfer MJ, Ma J, Gann P, Gaziano JM, Pollack M, et al. Insulin-like growth factor-I (IGF-1) and IGF binding protein-3 as predictors of advance-stage prostate cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2002;94:1099-106.
40. Hankinson SE, Willett WC, Colditz GA, Hunter DJ, Michaud DS, Deroo B, et al. Circulating concentrations of insulin-like growth factor-I and risk of breast cancer. *Lancet*. 1998;351:1393-6.
41. Yu H, Rohan T. Role of the insulin-like growth factor family in cancer development and progression. *J Natl Cancer Inst*. 2000;92:1472-89.
42. Orme S, McNally RJQ, Cartwright RA, Belchetz PE. Mortality and cancer incidence in acromegaly: a retrospective cohort study. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83:2730-4.
43. Sklar C. Paying the price for cure: treating cancer survivors with growth hormone. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85:4441-3.
44. Swerdlow AJ, Reddingius RE, Higgins CD, Spoudeas HA, Phipps K, Qiao Z, et al. Growth hormone treatment of children with brain tumors and risk of tumor recurrence. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85:4444-9.
45. Monson JP. Long-term experience with GH replacement therapy: efficacy and safety. *Eur J Endocrinol*. 2003;148:S9-14.
46. Bengtsson BA, Koppeschaar HP, Abs R, Bennmarker H, Hernberg-Stahl E, Westbert B, et al. Growth hormone replacement

- therapy is not associated with any increase in mortality. KIMS Study Group. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999; 84:4291-2.
47. Attanasio AF, Lamberts SW, Matranga AM, Brukett MA, Bates PG, Valk MK, et al. Adult growth hormone (GH)-deficient patients demonstrate heterogeneity between childhood onset and adult onset before and during human GH treatment. Growth Hormone Deficiency Study Group. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82:82-8.
48. Koranyi J, Svensson J, Götterström G, Sunnerhagen KS, Bengtsson B, Johannaon G. Baseline characteristics and the effects of five years of GH replacement therapy in adults with GH deficiency of childhood and adulthood onset: a comparative prospective study. *J Clin Endocrinol Metabol.* 2001;86: 4693-9.
49. Burman P, Johansson AG, Siegebahn A, Vessby B, Karlsson FA. Growth hormone (GH)-deficient men are more responsive to GH replacement therapy than women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82:550-5.
50. Saggese G, Baroncelli GI, Bertelloni S, Barsanti S. The effect of long-term growth hormone (GH) treatment on bone mineral density in children with GH deficiency. Role of GH in the attainment of peak bone mass. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996; 81:3077-83.
51. De Boer H, Van der Veen E. Why retest young adults with childhood-onset growth hormone deficiency? *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82:2032-6.