

DISFUNCIÓN ENDOTELIAL EN LA DEFICIENCIA DE HORMONA DE CRECIMIENTO: CAMBIOS DETECTADOS CON LA TERAPIA SUSTITUTIVA

Dr. Roberto Lanes.

Endocrinólogo Pediatra. Unidad de Endocrinología Pediátrica. Hospital de Clínicas Caracas. Caracas, Venezuela.

La hormona de crecimiento ha sido implicada en la regulación de la actividad cardiovascular y ha sido postulada como uno de los principales factores responsables del aumento en la morbilidad y mortalidad por enfermedad cardiovascular detectada en pacientes con deficiencia de hormona de crecimiento diagnosticada tanto en la niñez como en edad adulta. Adultos con deficiencia de HC presentan un incremento en diversos índices de riesgo cardiovascular tales como hiperlipidemia, un aumento en la masa de grasa corporal, aterogenesis prematura, disminución de la actividad fibrinolítica, aumento en la resistencia periférica a la insulina, alteraciones en el metabolismo de los carbohidratos y alteraciones en la estructura y función cardíaca.

A continuación revisaremos en cierto detalle la función endotelial en pacientes con deficiencia de la hormona de crecimiento y los cambios favorables que se ven en estos sujetos durante la administración de esta hormona. Se presentan datos reportados en los últimos años en adultos y datos en niños y adolescentes que recién comienzan a aparecer en la literatura.

COMPOSICIÓN CORPORAL

Estudios recientes en niños, adolescentes y adultos con deficiencia de hormona de crecimiento han demostrado anomalías en su composición corporal, con una reducción en la masa magra y un aumento en la masa grasa con una obesidad de tipo abdomino/visceral. La obesidad y en particular la obesidad central parecen ser factores de riesgo importantes para enfermedad cardiovascular, posiblemente a través de su asociación con la aterosclerosis y la rigidez arterial, con cierto grado de protección dado por la obesidad periférica y la masa magra. La terapia con hormona de crecimiento reduce el volumen del tejido adiposo y aumenta la cantidad de músculo. Dos estudios doble ciegos aleatorios en hombres y mujeres deficientes de HC confirman un descenso significativo en la grasa total y truncal, con un aumento de la masa magra con tratamiento. Un aumento de la masa grasa en adultos jóvenes con deficiencia de HC diagnosticada en la niñez, con una disminución en la masa magra y en la fuerza muscular al comparárseles a pacientes con

deficiencia de HC de aparición en edad adulta fue recientemente reportada por Koranyi y colaboradores (5).

Korumaru y colaboradores encontraron un aumento lineal en el peso corporal de niños deficientes de HC con tratamiento o sin él. El índice de obesidad disminuyó 6.1% en varones y 9.7% en hembras durante terapia con HC, mientras que la relación cintura/cadera no cambió en forma significativa en ambos sexos. La grasa corporal disminuyó significativamente tanto en varones como en hembras durante los primeros 6 meses de tratamiento, pero permaneció constante en varones y aumentó en hembras después de 2 años de tratamiento; la masa muscular aumentó significativamente en ambos sexos durante el periodo de tratamiento. Después de discontinuar tratamiento con HC una vez alcanzada la talla final y durante un periodo de observación de 2 años, Johansson y colaboradores notaron que el porcentaje de masa magra disminuyó, mientras que el porcentaje de grasa corporal y la grasa del tronco aumentaron en adolescentes deficientes de HC, con una tendencia similar pero menos marcada en controles sanos.

No sólo se aumenta la masa muscular con tratamiento con HC en pacientes deficientes de la misma, sino que un aumento en la fuerza muscular y una mayor capacidad física se nota en estos pacientes. Svensson y colaboradores(8) demuestran como la terapia con HC normaliza la fuerza de extensión y flexión isométrica e isokinética a nivel de rodilla en adultos deficientes de HC, mientras que Ter Maaten y colaboradores(9) demuestran un aumento en la capacidad máxima de trabajo y en el consumo de oxígeno en adultos con deficiencia de HC después de terapia a largo plazo.

DISFUNCIÓN ENDOTELIAL

La disfunción endotelial en pacientes con deficiencia de HC probablemente sea una consecuencia directa de los niveles bajos de HC y de IGF-1. Se sabe que la HC y particularmente el IGF-1 estimulan la producción y la liberación de óxido nítrico a nivel endotelial induciendo la vasodilatación. La disfunción endotelial puede que se deba adicionalmente a una acción indirecta en el proceso aterogénico inducido por alteraciones en el

metabolismo de las lipoproteínas y de remanentes lipoproteicos. En la etapa postprandial estos remanentes lipoproteicos son predominantes y altamente aterogénicos, estimulando una formación aumentada de macrófagos y la inducción de inflamación vascular. Las observaciones recientes de Twickler y colaboradores en adultos con deficiencia de HC demuestran como el aumento en los niveles postprandiales de citoquinas proinflamatorias, como la interleukina-6 (IL-6) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa), se correlacionan con un aumento en las concentraciones postprandiales de remanentes lipoproteicos, lo que sugiere que estos remanentes lipoproteicos pudieran inducir una respuesta inflamatoria y es sabido que la inflamación es una de las características importantes y tempranas del proceso de aterogénesis. Células endoteliales y monocitos/macrófagos segregan citoquinas, mientras que las lipoproteínas ricas en triglicéridos son capaces de inducir una respuesta inflamatoria en células endoteliales y macrófagos a través de receptores en sus membranas.

Leonsson y colaboradores han demostrado como niveles elevados de proteína C-reactiva y de IL-6 se asocian independientemente al grosor de la intima-media carotídea en pacientes adultos no tratados deficientes de HC. Nosotros recientemente demostramos como los niveles de la proteína C-reactiva, del TNF-alfa y del fibrinógeno se encuentran elevados en adolescentes con deficiencia de HC al compararlos con controles sanos. Por lo tanto, una respuesta inflamatoria pareciera presentarse desde la adolescencia en estos pacientes y estar relacionada a los niveles elevados de triglicéridos tanto en ayunas como postprandiales. Terapia con HC ha demostrado reducir la secreción monocítica y los niveles séricos de citoquinas inflamatorias en adultos, sugiriendo que la HC pudiera jugar un rol en la regulación de la inflamación a nivel de la pared vascular.

Aun cuando las células endoteliales fueron hasta hace poco consideradas inactivas, actuando solo como una barrera semipermeable entre la sangre y los tejidos, información reciente sugiere un rol del endotelio vascular en el mantenimiento de la homeostasis y el tono vascular. Al ser activado el endotelio vascular cambia el balance entre los mecanismos que controlan la vasoconstricción y la trombosis y aquellos que favorecen la vaso dilatación y la fibrinólisis. En respuesta a su activación las células endoteliales expresan una serie de moléculas, entre las cuales se encuentran las moléculas de adhesión E-selectin, la molécula de adhesión intercelular-1 (ICAM-1), vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1), ICAM-

1) y la molécula de adhesión vascular celular-1 (VCAM-1), que juegan un papel en la modulación del reclutamiento de leucocitos y en la adhesión plaquetaria durante la trombosis y la inflamación. La activación de las moléculas de adhesión endotelial contribuye a las fases más tempranas de aterogénesis permitiendo la adhesión leucocítica y monocítica a la superficie endotelial y su migración al espacio subendotelial donde facilitan el proceso aterogénico. Plaquetas activadas también participan en este proceso modulando las propiedades quimiotácticas y de adhesión de las células endoteliales. Recientemente nosotros encontramos que adolescentes deficientes no tratados presentan niveles elevados de varios marcadores de activación endotelial como los son el VCAM-1 y el P-selectin; la presencia de alteraciones en marcadores tanto biofísicos (dilatación flujo mediada de la arteria braquial) y bioquímicos (VCAM-1 y P-selectin) a temprana edad en pacientes deficientes de HC podría explicar la aparición de cambios aterogénicos en adultos deficientes y contribuir a la mayor morbilidad y mortalidad vista en este grupo de individuos.

ADIPONECTINA

Hasta hace poco el tejido adiposo era considerado un órgano que servía solo para acumular y movilizar las grasas, aunque evidencias recientes han demostrado de que es un órgano endocrino activo. Se ha sugerido que la adiponectina, una adipoquina que es exclusivamente y abundantemente expresada en el tejido adiposo, contribuye al desarrollo de la resistencia insulínica y de la diabetes tipo 2, a la enfermedad coronaria y a la disfunción endotelial en adultos. La adiponectina parece ser secretada por el tejido adiposo visceral, de manera de que el tamaño de la reserva adiposa visceral se correlaciona con los niveles de adiponectina. Varios estudios recientes en adolescentes obesos han demostrado que la adiponectina se correlaciona positivamente con el HDL colesterol y negativamente con los triglicéridos y la resistencia insulínica. Adicionalmente un reporte reciente presentó las primeras evidencias de que los niveles bajos de adiponectina se correlacionan con lesiones ateroscleróticas tempranas en jóvenes obesos.

La deficiencia de la HC en adultos y adolescentes se presenta con muchas de las características del síndrome metabólico, incluyendo un aumento en la grasa abdominal con una adiposidad visceral mayor que la vista en controles sanos para un índice de masa corporal establecido, niveles elevados de LDL colesterol y de triglicéridos y disfunción endotelial. Varios estudios han sugerido que estas anomalías pueden ser

revertidas con el tratamiento con HC. El efecto de la terapia con HC sobre la adiponectina en pacientes adultos deficientes de la misma ha sido evaluado por varios estudios y ha dado resultados contradictorios. Nosotros recientemente medimos las concentraciones de adiponectina en adolescentes deficientes de HC tratados y no tratados; la adiponectina se encontraba disminuida en pacientes deficientes de HC no tratados, al comparársela con la concentraciones de sujetos tratados y de controles sanos. Adicionalmente los niveles de adiponectina correlacionaron positivamente con HDL colesterol tanto en los pacientes deficientes tratados, como en los no tratados y negativamente con su índice de masa corporal, relación cintura-cadera, colesterol total y LDL colesterol, triglicéridos, apolipoproteína B y niveles de insulina en sujetos deficientes no tratados.

Se ha demostrado que un aumento en los niveles circulantes de la adiponectina inhiben la expresión de enzimas gluconeogénicas hepáticas y la rata de producción endógena de glucosa lo que podría explicar la mejoría en la sensibilidad insulínica. El mecanismo que explica la relación entre adiponectina y triglicéridos no está claro, aunque se ha sugerido que la adiponectina pudiera afectar la producción de partículas de VLDL del hígado, con lo que regularía las concentraciones séricas de triglicéridos. Anormalidades en los niveles de lípidos en pacientes deficientes de HC pueden ser secundarios a un aumento en la rata de secreción y a una reducción en la depuración metabólica de VLDL. En un cuadro tal como el visto en pacientes no tratados con deficiencia de HC, niveles disminuidos de adiponectina podrían contribuir a las concentraciones elevadas de VLDL-Apo B-100 y de triglicéridos, mientras que los niveles elevados de adiponectina detectados en pacientes deficientes tratados con HC pudiesen contribuir a una disminución en la producción de VLDL-Apo B.

GROSOR DE LA ÍNTIMA-MEDIA CAROTÍDEA Y RIGIDEZ ARTERIAL

Un aumento en el grosor de la intima-media (GIM) de las arterias carótidas, con un mayor número de placas ateromatosas en las carótidas y en las arterias femorales de adultos con deficiencia de HC al comparárselos con controles sanos pareados para edad, sexo y superficie corporal ha sido recientemente reportado. El aumento en el GIM carotídeo, que representa el cambio morfológico inicial en la pared arterial durante el proceso de aterogénesis, ha sido detectado en la ausencia de anormalidades de los factores clásicos de riesgo vascular. Se ha demostrado como la terapia con HC revierte los cambios aterogénicos tempranos en

adultos deficientes de HC, de manera de que el GIM de las carótidas disminuye en forma significativa tras terapia con HC. Aunque el GIM de las carótidas derecha e izquierda de adolescentes deficientes, tanto aquellos recibiendo terapia sustitutiva con HC como aquellos sin tratamiento alguno, fue similar al de una población de controles sanos, una tendencia a un mayor GIM carotídeo en pacientes no tratados fue notada por nosotros y también por Colao y colaboradores al descontinuar la terapia con HC por 6 meses.

La dilatación flujo mediada de la arteria braquial es una medida bien documentada del estado funcional del endotelio vascular y representa la respuesta generada por la liberación de óxido nítrico por las células endoteliales. Reportes muy recientes demuestran como la deficiencia de HC en adultos se asocia a una disfunción endotelial y un aumento en la rigidez de las arterias de mayor calibre. Una mejoría en la función endotelial, con una reducción en la rigidez arterial tras la administración de HC a estos pacientes sugiere un rol terapéutico para la HC en la reducción del riesgo vascular asociado a la deficiencia de HC en el adulto. El aumento del diámetro flujo mediado endotelio dependiendo de la arteria braquial durante hiperemia fue menor en los adolescentes con deficiencia de hormona de crecimiento no tratados que en pacientes deficientes tratados o en controles sanos, mientras que el aumento del flujo sanguíneo de la arteria braquial después de la hiperemia fue mayor en nuestros pacientes tratados.

CONCLUSIONES

En conclusión, niños, adolescentes y adultos con una deficiencia de la hormona de crecimiento, en particular aquellos que no reciben terapia sustitutiva con HC, presentan una composición corporal y un perfil lipídico anormal, con un aumento de la grasa visceral y niveles elevados de colesterol y triglicéridos en ayunas y de las concentraciones postprandiales de triglicéridos. Adicionalmente, los niveles elevados de fibrinógeno sugestivos de un sistema fibrinolítico defectuoso, junto con el aumento en los niveles de homocisteína, un factor de riesgo aterogénico independiente, sugieren la acumulación a temprana edad de una serie de factores de riesgo cardiovascular asociados a la deficiencia de HC en adultos. Adolescentes y adultos deficientes presentan una disminución en la masa cardíaca y una mayor rigidez arterial, con una mayor secreción de marcadores pro-inflamatorios y de moléculas de adhesión que juegan un papel en la modulación del reclutamiento de leucocitos y en la adhesión plaquetaria durante la trombosis y la inflamación; una disminución en las concentraciones de adiponectina también

contribuye a una mayor disfunción endotelial. El tratamiento con HC aumenta la masa y la función del ventrículo izquierdo y disminuye la rigidez arterial en estos pacientes. Aun cuando un aumento en el grosor de la íntima media carotídea, que mejora con terapia sustitutiva con HC, ha sido reportada en adultos deficientes, solo una tendencia a un mayor grosor fue notado en adolescentes deficientes. La disminución en la sensibilidad a la insulina claramente detectada en adultos y posiblemente ya presente en adolescentes deficientes y las alteraciones en la composición corporal y en el perfil lipídico, componen un cuadro similar al de un síndrome metabólico en este grupo de pacientes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Bengtsson BA, Christiansen JS, Cuneo RC y Sacca L. 1997 Cardiovascular effects of GH. *J Endocrinol* 152:1-3.
- Rosen T, Eden S, Larson G, Wilhelmsen L y Bengtsson BA. 1997 Cardiovascular risk factors in adult patients with growth hormone deficiency. *Acta Endocrinol (Copenh)* 129:195-200.
- Hoffman AR, Kuntze JE, Baptista J, Baum HBA, Baumann GP, Biller BM, Clark RV, Cook D, Inzucchi SE, Kleinberg D, Klibanski A, Phillips LS, Ridgway EC, Robbins RJ, Schechte J, Sharma M, Thorner MO y Vance ML. 2004 Growth hormone (GH) replacement therapy in adult-onset GH deficiency: effects on body composition in men and women in a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 89: 2048-2056.
- Maison P, Griffin S, Nicoue-Beglah M, Haddad N, Balkau B y Chanson P. 2004 Impact of growth hormone (GH) treatment on cardiovascular risk factors in GH-deficient adults: a metaanalysis of blinded, randomized, placebo-controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab* 89: 2192-2199.
- Koranyi J, Gothesrstrom G, Sunnerhagen KS, Bengtsson BA y Johannsson G. 2001 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* 86:4693-4699.
- Kuromaru R, Kohno H, Ueyama N, Hassan HMS y Hara T. 1998 Long-term prospective study of body composition and lipid profiles during and after growth hormone (GH) treatment in children with GH deficiency: gender-specific metabolic effects. *J Clin Endocrinol Metab* 83:3890-3896, 1998.
- Johannsson G y Albertsson-Wikland K. 1999 Discontinuation of growth hormone (GH) treatment: Metabolic effects in GH-deficient and GH-sufficient adolescent patients compared with control subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 84:4516-4524.
- Svensson J, Sunnerhagen KS and Johannsson G. 2003 Five years of growth hormone replacement therapy in adults: age- and gender-related changes in isometric and isokinetic muscle strength. *J Clin Endocrinol Metab* 88:2061-2069
- Ter Maaten JC, De Boer H, Kamp O, Stuurman L and Van Der Veen EA. 1999 Long term effects of growth hormone (GH) replacement in men with childhood-onset GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 84:2373-2380
- Murray RD, Wiering GE, Lissett CA, Darzy KH, Smethurst LE y Shalet SM. 2002 Low dose replacement improves the adverse lipid profile associated with the adult GH deficiency syndrome. *Clin Endocrinol* 56:525-532.
- Colao A, Di Somma C, Cuocolo A, Spinelli L, Tedesco N, Pivonello R, Bonaduce D, Salvatore M y Lombardi G. 2001 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* 86:1874-1881.
- Lanes R, Gunczler P, Lopez E, Esaa S, Villaroel O y Revel-Chion R. 2001 Cardiac mass and function, carotid artery intima-media thickness and lipoprotein levels in growth hormone deficient adolescents. *J Clin Endocrinol Metab* 86:1061-65.91.
- Lanes R, Paoli M, Carrillo E, Villaroel O y Palacios A. 2003 The Cardiovascular risk of young growth hormone deficient adolescents; differences in growth hormone treated and untreated subjects. *Hormone Research* 60: 291-295.
- Al-Shoumer KAS, Cox KH, Hughes CL, Richmond, y Johnston DG. 1997 Fasting and postprandial lipid abnormalities in hypopituitary women receiving conventional replacement therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 82:2653-2659.
- Twickler TB, Wilmlink HW, Schreuder NJ, Casto Cabezas M, van Dam PS, Koppeschaar D, Erkelens DW y Dallinga-Thie GM. 2000 Growth hormone (GH) treatment decreases postprandial remnant-like particle cholesterol concentration and improves endothelial function in adult-onset GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 85:4683-4689.
- Twickler TB, Dallinga-Thie GM, Visseren FLJ, de Vries WE, Erkelens DW y Koppershaar HPF. 2003. Induction of postprandial inflammatory response in adult onset growth hormone deficiency is related to plasma remnant-like particle cholesterol concentration. *J Clin Endocrinol Metab* 88:1228-1232.
- Capaldo B, Patti L, Oliviero y colaboradores. 1997 Increased arterial intima-media thickness in childhood onset growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 82:1378-1381.
- Lanes R, Paoli M, Carrillo E, Villaroel O and Palacios A. Peripheral inflammatory and fibrinolytic markers in adolescents with growth hormone deficiency. Relation to postprandial dyslipidemia. *J Pediatr* 2004;145:659-653. Lanes R, Paoli M, Carrillo E, Villaroel O and Palacios A. Peripheral inflammatory and fibrinolytic markers in adolescents with growth hormone deficiency. Relation to postprandial dyslipidemia. *J Pediatr* 2004;145:659-653.13.
- Evans LM, Davies JS, Anderson RA, Jackson SK, Smith JC, Morgan CLL, McDowell I, Rees A y Scanlon MF. 1999 Elevated plasma homocysteine levels are associated with enhanced oxidative stress and endothelial dysfunction

- in adult hypopituitary patients with growth hormone deficiency. *J Endocrinol* 160:(Suppl.),22.
20. Sesmilo G, Biller BM, Llevado J, Hayden D, Hanson G, Rifai N y Klibanski A. 2001 Effects of growth hormone (GH) administration on homocysteine levels in men with GH deficiency: a randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 86:1518-1524.
 21. Abdu TA, Elhadd TA, Akber M, Hartland A, Neary R y Clayton N. 2001 Plasma homocysteine is not a major risk factor for vascular disease in growth hormone deficient adults. *Clin Endocrinol* 55:635-638.
 22. Leonsson M, Hulthe J, Johannsson G, Wiklund O, Wikstrand J, Bengtsson BA and Oscarsson J. Increased interleukin-6 levels in pituitary-deficient patients are independently related to their carotid intima-media thickness. *Clinical Endocrinology* 2003; 59: 242-250.
 23. Lanes R, Marcano H, Villaroel O, Moriilo E, Gunczler P, Paoli M, Perez M, Maulino N and Palacios A. Circulating levels of highly sensitive C-reactive protein and soluble markers of vascular cell activation in growth hormone deficiency. In press.
 24. Elhadd TA, Abdu TA, Oxtoby J, Kennedy G, McLaren M, Neary R, Belch JFF y Clayton RN. 2001 Biochemical and biophysical markers of endothelial dysfunction in adults with hypopituitarism and severe GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 86: 4223-4232.
 25. Lanes R, Soros A, Flores K, Gunczler P, Carrillo E and Bandel J. Endothelial function, carotid artery intima-media thickness, epicardial adipose tissue and left ventricular mass and function in growth hormone deficient adolescents. *J Clin Endocrinol Metab* 90: 3978 – 3982; 2005.
 26. Pilz S, Horejsi R, Moller R, Almer G, Scharnagl H, Stojakovic T, Dimitrova R, Weihrauch G, Borkenstein M, Maerz W, Schauenstein K and Mangge H. 2005 Early atherosclerosis in obese juveniles is associated with low serum levels of adiponectin. *J Clin Endocrinol Metab* 90:4792-4796.
 27. Eden Engstrom B, Burman P, Holdstock C and Karlsson F. 2003 Effects of growth hormone (GH) on ghrelin, leptin and adiponectin in GH-deficient patients. *J Clin Endocrinol Metab* 88:5193-5198.
 28. Hana V, Silha J, Justova V, Lacinova Z, Stepan J and Murphy I. 2004 The effects of GH replacement in adult GH-deficient patients: changes in body composition without concomitant changes in adipokines and insulin resistance. *Clin Endocrinol (Oxf)* 60:442-450.
 29. Lanes R, Soros A, Gunczler P, Paoli M, Carrillo E, Villaroel O and Palacios A. 2006 Growth hormone deficiency in adolescence is associated with low serum levels of adiponectin and with an unfavorable serum lipid and lipoprotein profile. *J Pediatr* 149:324-329.
 30. Longobardi S, Cuocolo A, Merola B y colaboradores. 1998 Left ventricular function in young adults with childhood and adulthood onset growth hormone deficiency. *Clin Endocrinol* 48:137-143.
 31. Vacaldi R, Gaddi O, Zini M, y colaboradores. Cardiac performance and mass in adults with hypopituitarism: Effects of one year of growth hormone treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 86:659-666.
 32. Shulman DI, Root AW, Diamond FB, Bercu BB, Martinez R and Boucek RJ. 2003 Effects of one year of recombinant human growth hormone (GH) therapy on cardiac mass and function in children with classical GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 88: 4095-4199.318.
 33. Salerno M, Esposito V, Spinelli L, Di Somma C, Farina V, Muzzica S, Tanfurri de Horatio L, Lombardi G and Coalo A. 2004 Left ventricular mass and function in children with GH deficiency before and during 12 months GH replacement therapy. *Clin Endocrinol* 60: 630-636.
 34. Colao A, Di Somma C, Salerno MC, Spinelli L, Orio F y Lombardi G. 2002 The cardiovascular risk of GH-deficient adolescents. *J Clin Endocrinol Metab* 87: 3650-3655.
 35. Borson-Chazot F, Serusclat A, Kalfallah Y, Ducottet X, Sassolas G, Bernard S, Labrousse F, Pastene J, Sassolas A, Roux Y y Berthezene F. 1999 Decrease in carotid intima-media thickness after one year growth hormone (GH) treatment in adults with GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 84:1329-1333.
 36. Smith JC, Evans LM, Wilkinson I, Goodfellow J, Cockcroft JR, Scanlon MF y Davies JS. 2002 Effects of GH replacement on endothelial function and large-artery stiffness in GH-deficient adults; a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Endocrinol* 5:493-501.
 37. Husbands S, Ong KKL, Gilbert J, Wass JAH y Dunger DB. 2001 Increased insulin sensitivity in young, growth hormone deficient children. *Clin Endocrinol* 55:87-92.
 38. Bramnert M, Segerlantz M, Luarila E, Daugaard JR, Manhe P y Groop L. 2003 Growth hormone replacement therapy induces insulin resistance by activating the glucose-fatty acid cycle. *J Clin Endocrinol Metab* 1455-1463.