

RIESGO CARDIOVASCULAR 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 las alteraciones metabólicas detectadas 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 arterioesclerosis 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 ciego randomizados 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. Koranyi y colaboradores describen 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 compararse a pacientes con deficiencia de HC de aparición en edad adulta.

Korumaru y colaboradores encontraron un aumento lineal en el peso corporal de niños deficientes de HC con y sin tratamiento. 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 aumento 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 y durante un periodo de observación de 2 años, Johansson y colaboradores (5) 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 solo 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 demuestran como terapia con HC normaliza la fuerza de extensión y flexión isométrica e isocinética a nivel de rodilla en adultos deficientes de HC, mientras que Ter Maaten y colaboradores 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.

LÍPIDOS EN AYUNAS Y POSTPRANDIALES

Niños, adolescentes y adultos con deficiencia de hormona de crecimiento frecuentemente presentan niveles elevados de colesterol y triglicéridos en ayunas. En 2 estudios recientes encontramos niveles elevados de lipoproteínas de baja densidad y de triglicéridos en ayunas en adolescentes con deficiencia de HC no tratados. Resultados similares

han sido reportados por Johansson y colaboradores con un aumento en las concentraciones de colesterol total y de lipoproteína de baja densidad al discontinuar el tratamiento con hormona de crecimiento en adolescentes deficientes de esta hormona. Recientemente se ha encontrado una correlación positiva entre la respuesta postprandial de triglicéridos a una carga oral de lípidos y aterogénesis de las arterias carótidas y coronarias en adultos.

En mujeres con hipopituitarismo diagnosticado en edad adulta, Al-Shoumer y colaboradores y Twickler y colaboradores encontraron niveles elevados de triglicéridos y de lipoproteínas ricas en triglicéridos tanto en ayunas como postprandiales, sugiriendo que estos cambios pudieran contribuir al incremento en la morbilidad y en la mortalidad de este grupo de pacientes. Un aumento en las concentraciones de triglicéridos tanto en ayunas como tras una carga lipídica ha sido recientemente detectada por nosotros en un grupo de adolescentes con deficiencia de hormona de crecimiento que no recibían terapia sustitutiva con HC.

Los niveles de lipoproteínas ricas en triglicéridos se encuentran elevados durante todo el día en pacientes con deficiencia de HC probablemente debido a una disminución en su remoción de la circulación via receptores lipoproteicos. La expresión de varios receptores hepáticos tales como el de LDL y de receptores proteicos relacionados al receptor de LDL se encuentra disminuida en adultos con deficiencia de HC al compararse a sujetos sanos. Se ha demostrado como la terapia con hormona de crecimiento mejora el perfil lipoproteico aterogénico en pacientes con deficiencia de HC diagnosticados en edad adulta, cuyos niveles de lípidos en ayunas y de remanentes lipoproteicos postprandiales disminuyen tras la administración de HC.

Este efecto beneficioso de la HC pareciera también verse en adolescentes con deficiencia de HC ya que los niveles de triglicéridos en ayunas y postprandiales de nuestros pacientes con deficiencia de HC recibiendo tratamiento sustitutivo con HC eran significativamente menores que los de adolescentes deficientes de HC que no recibían tratamiento. La reducción en los niveles de colesterol y triglicéridos tras terapia con HC pudiera ser debido al aumento en el número de receptores hepáticos de LDL que incrementan la remoción del colesterol de baja densidad y al aumento del clearance de triglicéridos por una mayor actividad, la cual es catalizada por enzimas lipolíticas intravasculares tales como la lipoproteína lipasa y la lipasa hepática. La lipoproteína(a) es una lipoproteína aterogénica

que puede ser trombogénica y puede ser utilizada como un marcador plasmático en individuos con un riesgo cardiovascular aumentado. No está claro, sin embargo, si los niveles de lipoproteína(a) en pacientes deficientes de HC se encuentran elevados. Nosotros encontramos que adolescentes deficientes de HC, tanto los tratados como los no tratados, tenían niveles elevados de lipoproteína(a) al ser comparados con un grupo control. Sin embargo, Capaldo y colaboradores no detectaron diferencias en las concentraciones de lipoproteína(a) entre adultos sin tratamiento con deficiencia de HC y un grupo control.

FACTORES DE COAGULACIÓN

Alteraciones en los factores de coagulación, tales como un aumento en las concentraciones del inhibidor del activador del plasminogeno (PAI-1), del fibrinogeno y del factor VII, sugestivos de un sistema fibrinolítico defectuoso, han sido reportados en adultos con deficiencia de la HC. Colao y colaboradores en un estudio reciente demostraron como adultos deficientes de HC, con o sin tratamiento, presentaban niveles elevados de fibrinogeno al compararse a sujetos sanos. Adicionalmente en un grupo de adultos más jóvenes con deficiencia de HC diagnosticada tanto en la niñez como en edad adulta, 12 meses de HC redujeron en forma significativa los niveles de fibrinogeno. Nuestros resultados en adolescentes jóvenes con deficiencia de HC son parecidos a los reportados por Colao en adultos, ya que sujetos con y sin tratamiento, presentaban niveles elevados de fibrinogeno. Las concentraciones del inhibidor del activador del plasminogeno no se encontraron aumentados en este grupo de pacientes.

Alteraciones en los niveles de estos factores de coagulación pudieran contribuir a un aumento en el riesgo aterotrombótico y jugar un rol importante en la patogenia de la enfermedad cardiovascular detectada en pacientes deficientes de HC. Se ha demostrado que el fibrinogeno es un factor de riesgo independiente para accidentes cerebrovasculares e infarto al miocardio y que la actividad de PAI-1 está asociada con un riesgo aumentado de recurrencias en el infarto al miocardio. La obesidad, sobretodo la de tipo abdominal detectada en pacientes deficientes de HC, está asociada a un aumento en los niveles de fibrinogeno y PAI-1.

HOMOCISTEINA

Se ha detectado que un aumento moderado en los niveles de la homocisteína plasmática es un factor independiente de riesgo cardiovascular en adultos.

Datos experimentales y clínicos indican que la homocisteína es protrombótica y que sus concentraciones elevadas están asociadas a daño y disfunción del endotelio vascular. Evans y colaboradores en un estudio preliminar encontraron una duplicación de los niveles de homocisteína en un pequeño grupo de adultos con deficiencia de HC al compararseles a un grupo pareado de controles sanos. Sesmilo y colaboradores detectaron que el nivel de homocisteína basal promedio en adultos deficientes de HC correspondía al percentil 90 de un grupo comparable de adultos sanos, con una disminución significativa de estas concentraciones al ser tratados con HC versus placebo. Sin embargo, en otro estudio, Abdu y colaboradores no detectaron un aumento en las concentraciones de homocisteína en adultos deficientes de HC al compararseles a controles sanos.

En adultos la ingesta de folato está inversamente correlacionada con los niveles de homocisteína en ayunas y suplementos de folato con o sin vitaminas B6 o B12 reducen los niveles de homocisteína; en un grupo de adultos deficientes de HC, Sesmilo y colaboradores recientemente reportaron que los niveles de homocisteína en ayunas se encontraban negativamente correlacionados con las concentraciones de folato. Estos resultados concuerdan con nuestro hallazgo de niveles elevados de homocisteína y de concentraciones disminuidas de folato y de vitamina B12 en adolescentes con deficiencia de HC sin terapia sustitutiva con HC cuando comparados con sujetos deficientes de HC en tratamiento y con controles sanos. Existen varias hipótesis para explicar el efecto de la HC sobre los niveles de homocisteína. El aumento en la síntesis proteica que se ve durante la administración de HC puede estar asociada a un aumento en el requerimiento de metionina y de cisteína, lo que podría causar un aceleramiento en el metabolismo de la homocisteína y por consiguiente una reducción en sus niveles. El tratamiento con HC puede causar una disminución transitoria en los niveles de T4 total y libre y un aumento en las concentraciones de T3 en pacientes con deficiencia de HC; el hipotiroidismo está asociado con una elevación de los niveles de homocisteína y la normalización de las hormonas tiroideas disminuye los niveles de homocisteína.

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 (que se sabe estimulan la producción y la liberación de óxido

nítrico a nivel endotelial) que producen vasodilatación y que se debe también 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 (IL-6 y TNF- α) 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 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 et al han demostrado como pacientes no tratados con deficiencia de HC presentan con niveles elevados de proteína C-reactiva y de interleukina-6 que están asociados independientemente a los niveles de grosor de la íntima-media carotídea, de manera de que la mayor actividad inflamatoria a nivel vascular puede ser la causa de los niveles elevados de interleukina-6. Nosotros recientemente demostramos como niveles elevados de la proteína C-reactiva, del factor de necrosis tumoral- α y de fibrinógeno se encuentran elevados en adolescentes con deficiencia de HC al compararlos con controles sanos. Por lo tanto, una respuesta inflamatoria se presenta ya desde la adolescencia en estos pacientes y parece 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.

MASA Y FUNCIÓN CARDIACA

Las alteraciones cardíacas se manifiestan en adultos con deficiencia de HC en una reducción en la función y masa ventricular, en una fracción de eyección inadecuada y en anomalías en el llenado diastólico ventricular. En estos pacientes la administración de HC aumenta la masa y la función

ventricular. En adolescentes con deficiencia de HC, pero sin terapia sustitutiva con HC, no detectamos anomalías en la masa cardiaca, ya que el grosor del septum interventricular y de la pared posterior del ventrículo izquierdo y la masa del ventrículo izquierdo tras corrección para la superficie corporal eran todas similares a las de un grupo de controles sanos. La función cardiaca de estos adolescentes no tratados era también similar a la de los controles sanos ya que tenían una fracción de eyección ventricular en reposo normal, al igual que velocidades de flujo venoso pulmonar normales. Tampoco detectamos ninguna diferencia en la masa o en la función cardiaca entre pacientes deficientes de HC con o sin terapia sustitutiva.

En estudios más recientes de Shulman y colaboradores y de Salerno y colaboradores y nuestros en niños y adolescentes con deficiencias severas de HC, se demuestra que la deficiencia de HC afecta la morfología cardiaca induciendo una disminución significativa del tamaño del corazón. Aun cuando la HC normalizaba la masa cardiaca en los otros estudios, nosotros no vimos una diferencia en masa cardiaca entre pacientes deficientes tratados o no tratados. La función del ventrículo izquierdo manifestada como cambios en la fracción de eyección, no fue diferente entre pacientes deficientes y controles sanos tanto en nuestro estudio como en el de Salerno.

GROSOR DE LA ÍNTIMA-MEDIA CAROTÍDEA Y RIGIDEZ ARTERIAL

En reportes recientes se ha encontrado un aumento en el grosor de la íntima-media 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 cuando comparados con controles sanos pareados para edad, sexo y superficie corporal. Este aumento en el grosor de la íntima-media carotídea, que representa el cambio morfológico inicial en la pared arterial durante el proceso de aterogénesis, ha sido detectado en la ausencia de anomalías de los factores clásicos de riesgo vascular. Se ha demostrado como la terapia con hormona de crecimiento revierte cambios aterogénicos tempranos en adultos deficientes de HC, de manera que el grosor de la íntima-media de las carótidas disminuye en forma significativa tras terapia con hormona de crecimiento. Sin embargo, el grosor de la íntima-media de las carótidas derecha e izquierda de adolescentes deficientes de HC, tanto en aquellos recibiendo terapia sustitutiva con HC como en aquellos que no recibían tratamiento alguno, fue

similar a la de una población de controles sanos.

El endotelio vascular juega un papel fundamental y complejo en la regulación de la hemostasis y del tono vascular. Cuando activado, el endotelio vascular cambia el balance entre mecanismos que favorecen la trombosis y la vasoconstricción y aquellos que favorecen la vasodilatación y la fibrinólisis. 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. En un reciente estudio nuestro, el aumento del diámetro flujo mediado endotelio dependiente de la arteria braquial durante hiperemia fue menor en adolescentes con deficiencia de hormona de crecimiento que no recibían terapia sustitutiva con HC 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 pacientes tratados que en los no tratados.

RESISTENCIA A LA INSULINA

La HC tiene efectos antagónicos a los de la insulina y una disminución en la sensibilidad a la insulina ha sido reportada en la acromegalia, en la pubertad o durante la terapia sustitutiva con HC en adultos. Niños con deficiencia de HC tienen una mayor tendencia a presentar hipoglicemia tanto en ayunas como cuando inducida, posiblemente debido a una alteración en la regulación de las hormonas contrareguladoras y a un aumento en la sensibilidad a la insulina. Esta susceptibilidad a la hipoglicemia tiende a disminuir con la edad y adultos con deficiencia de HC presentan una resistencia a la insulina, aun antes de la administración de HC; esto podría ser debido a cambios en la composición corporal, a respuestas metabólicas a la HC o a la interacción con hormonas sexuales.

Husbands y colaboradores midieron la tasa de desaparición de la glucosa tras una prueba de tolerancia insulínica en niños con deficiencia de HC y demostraron que ellos eran más sensibles a la insulina que niños con una secreción normal de HC. Esta diferencia se atenúa con la edad y la pubertad, posiblemente por la secreción de esteroides sexuales,

pero la resistencia a la insulina reportada en adultos con deficiencia de HC no se observó en adolescentes. Diversos estudios en adultos con hipopituitarismo han encontrado resistencia a la insulina en estos pacientes aun sin tratamiento sustitutivo. La administración inicial de HC disminuye aun mas la sensibilidad a la insulina, pero tras este deterioro se detecta una mejoría con un retorno a valores basales. La terapia sustitutiva con HC aumenta la lipólisis con un incremento en las concentraciones de ácidos grasos los cuales pueden disminuir la incorporación de glucosa al músculo esquelético. Estudios utilizando acipimox, un bloqueador de la liberación de ácidos grasos, han confirmado la relación inversa que existe entre las concentraciones circulantes de ácidos grasos y la sensibilidad a la insulina en adultos con deficiencia de HC. Bramnert y colaboradores demostraron muy recientemente como la administración de HC a adultos aumenta la oxidación lipídica con un aumento en los niveles circulantes de ácidos grasos y un deterioro en la sensibilidad a la insulina. El efecto de la HC a mas largo plazo es, sin embargo, beneficioso con una reducción en la grasa corporal y una mejoría en la sensibilidad a la insulina. La individualización de la terapia con HC, con una administración de dosis iniciales menores de HC y un aumento gradual en la dosificación basado en la respuesta Clínica, puede probablemente minimizar la reducción en la sensibilidad a la insulina notada en adultos durante los primeros meses de tratamiento con HC.

CONCLUSIONES

En conclusión, 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 con deficiencia de la HC que no reciben terapia sustitutiva presentan una masa cardíaca disminuida y una mayor rigidez arterial; tratamiento con HC aumenta la masa y la función del ventrículo izquierdo y disminuye la rigidez arterial en estos pacientes. Un aumento en el grosor de la íntima media carotídea, que mejora con terapia

sustitutiva con HC, ha sido reportada en adultos, pero no en niños o adolescentes con esta deficiencia. La disminución en la sensibilidad a la insulina claramente detectada en adultos y posiblemente presente en niños y adolescentes con deficiencia de la hormona de crecimiento y las alteraciones en la composición corporal y en el perfil lipídico que ellos presentan, probablemente represente el equivalente al síndrome metabólico en este grupo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bengtsson BA, Christiansen JS, Cuneo RC y Sacca L. 1997. Cardiovascular effects of GH. *J Endocrinol* 152:1-3.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. Koranyi J, Gothehrstrom G, Sunnerhagen KS, Bengtsson BA y Johansson 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.

9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. Johansson JO, Landin K, Tengborn L, Rosen T y Bengtsson BA. 1994 High fibrinogen and plasminogen activator inhibitor activity in growth hormone-deficient adults. *Arterioscl and Thromb* 14: 434-438.
18. Colao A, Di Somma C, Pivonello R, Cuocolo A, Spinelli L, Bonaduce D, Salvatore M y Lombardi G. 2002 The cardiovascular risk of adult GH deficiency (GHD) improved after GH replacement and worsened in untreated GHD: a 12 month prospective study. *J*
19. 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. Sesnilo 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. Merola B, Cittadini A, Colao A y colaboradores. 1993 Cardiac structural and functional abnormalities in adult patients with growth hormone deficiency, *J Clin Endocrinol Metab* 77:1658-1661.
23. 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.
24. 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.
25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. 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.
29. 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.
30. 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.
31. 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.
32. 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.
33. 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.
34. Paoli M, Arata-Bellabarba G, Palacios A, Carrillo E, Villarroel V, Lanes Roberto. Leptina en relacion con sexo, indice de masa corporal, estadio puberal e insulina en niños con deficit de hormona de crecimiento con y sin tratamiento. *Endocrinología y Nutrición* 52:277-282,2005.