

Déficit de hormona de crecimiento en el adulto

Adult growth hormone deficit

María Elena Pantoja Rosero¹, Andrés Felipe Mejía², Alín Abreu Lomba³

¹ Hospital Civil de Ipiales E.S.E., Ipiales, Colombia

² Clínica de Occidente, Cali, Colombia

³ Clínica Imbanaco, Cali, Colombia

Correspondencia: María Elena Pantoja Rosero.
correo: maria-e-pantojar@unilibre.edu.co

Recibido: 17 diciembre 2022

Aceptado: 6 junio 2023

Publicado: 30 junio 2023

Palabras clave: Hormona de crecimiento; déficit de hormona de crecimiento; estimulación de hormona del crecimiento; terapia de reemplazo

Keywords: growth hormone; adult, growth hormone deficiency; growth hormone stimulation; replacement therapy

Citación: Pantoja RME, Mejía AF, Abreau LA. Déficit de hormona de crecimiento en el adulto. *ijEPH*. 2023; 6(1): e-10228. Doi: 10.18041/2665-427X/ijeph.1.10228.

Conflicto de interés: ninguno declarado.

Resumen

Introducción: La deficiencia de hormona de crecimiento (DHC) es una enfermedad endocrina caracterizada por una producción insuficiente de esta hormona por la glándula pituitaria. Las causas pueden ser congénitas o adquiridas.

Objetivo: Realizar una revisión sobre las causas, características clínicas, diagnóstico y tratamiento del déficit de hormona de crecimiento en el adulto.

Métodos: La bibliografía fue consultado en diversas bases de datos, principalmente en PUBMED y Elsevier.

Resultados: La hormona de crecimiento (HC) en la edad adulta está implicada en múltiples órganos y procesos fisiológicos; como metabolismo de sustratos, remodelación ósea, composición corporal, función física y psicosocial, su déficit tiene efectos a nivel de todos estos procesos, efectos que son potencialmente reversibles con la suplementación hormonal.

Conclusiones: El déficit de hormona de crecimiento en la edad adulta es una enfermedad poco diagnosticada por lo cual muchas veces los pacientes no reciben el tratamiento indicado, pero cuyos efectos abarcan múltiples órganos y procesos fisiológicos, síntomas que pueden mejorar con la suplementación hormonal, proporcionando al paciente una mejor calidad de vida.

Abstract

Introduction: Growth hormone deficiency (GHD) is an endocrine disease characterized by insufficient production of this hormone by the pituitary gland. The causes can be congenital or acquired.

Objective: To review the causes, clinical features, diagnosis, and treatment of growth hormone deficiency in adults.

Methods: The bibliography was consulted in several databases, mainly PUBMED and Elsevier..

Results: Growth hormone (GH) in adulthood is involved in multiple organs and physiological processes, such as substrate metabolism, bone remodeling, body composition, physical and psychosocial function, its deficit has effects at the level of all these processes, effects that are potentially reversible with hormone supplementation.

Conclusions: growth hormone deficiency in adulthood is an underdiagnosed disease for which many times patients do not receive the indicated treatment, but whose effects include multiple organs and physiological processes, symptoms that can be improved with hormonal supplementation, providing the patient with a better quality of life.

Contribución del estudio

Objetivo	Realizar una revisión sobre las causas, características clínicas, diagnóstico y tratamiento del déficit de hormona de crecimiento en el adulto
Diseño del estudio	revisión narrativa de la literatura
Fuente de información	La bibliografía fue consultada en diversas bases de datos, principalmente PUBMED y Elsevier
Población / muestra	62 artículos
Análisis estadísticos	no aplica
Principales hallazgos	El déficit de hormona de crecimiento en la edad adulta es una enfermedad poco diagnosticada, cuyos efectos abarcan múltiples órganos y procesos fisiológicos, síntomas que pueden mejorar con la suplementación hormonal, proporcionando al paciente una mejor calidad de vida

Introducción

En la niñez, el efecto de la hormona de crecimiento (HC) se sobreentiende por su nombre, pero en la edad adulta, se ha demostrado su implicación en múltiples órganos y procesos fisiológicos; como metabolismo de sustratos, remodelación ósea, composición corporal, función física y psicosocial (1).

El síndrome clínico de déficit de hormona de crecimiento (DHC) en adultos es una consecuencia de la disminución de la secreción de HC de la hipófisis anterior, ya sea por enfermedad hipofisaria o hipotalámica estructural o a la irradiación craneal por otras patologías y, por lo tanto, generalmente ocurre en el contexto de características adicionales de hipopituitarismo (2).

Se debe tener claridad que los adultos pueden tener DHC de inicio en la niñez o DHC de inicio en la edad adulta (3)

Epidemiología

El déficit de hormona de crecimiento en adultos es un trastorno poco común, con una afectación estimada de 1 de cada 100,000 individuos por año. Sin embargo, su incidencia es de aproximadamente 2 casos por 100,000 habitantes cuando se tienen en cuenta los pacientes con DHC de inicio en la infancia (4,5); sin embargo, se cree que el trastorno está subestimado debido a la falta de reconocimiento y diagnóstico adecuados.

Fisiología de la hormona de crecimiento en el adulto

La HC es una proteína de cadena sencilla con 191 aminoácidos y dos enlaces disulfuro, secretada por las células somatotrofas ubicadas principalmente en las alas laterales de la hipófisis anterior, es liberada en pulsos regulares, principalmente durante el sueño profundo (6). Una vez en sangre, la hormona de crecimiento estimula el hígado para producir factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-1) que desempeña un papel importante en el crecimiento óseo y muscular, así como en el metabolismo de los carbohidratos y grasas (7).

Causas de déficit de hormona de crecimiento en el adulto

Existen varias causas de déficit de hormona de crecimiento en el adulto (Tabla 1), siendo las más comunes la presencia previa de un déficit de hormona de crecimiento en la infancia o adolescencia, enfermedades que afectan al hipotálamo o a la glándula pituitaria, antecedentes de radioterapia o cirugía de cabeza y cuello, así como el envejecimiento natural (8). El estudio KIMS reveló que los adenomas hipofisarios junto con los craneofaringiomas representan el 57% de las causas de DHC (9).

Manifestaciones clínicas y de laboratorio

Las manifestaciones clínicas del déficit de hormona de crecimiento en el adulto pueden variar ampliamente y son inespecíficas, lo que puede dificultar el diagnóstico(11).

Sin embargo, los síntomas pueden incluir pérdida de fuerza muscular y resistencia física, aumento en la grasa corporal

especialmente alrededor del abdomen, disminución de la densidad mineral ósea y mayor riesgo de fracturas, alteraciones en el sueño como insomnio o somnolencia diurna excesiva y reducción en la calidad de vida(12). Además, también se pueden observar cambios metabólicos como intolerancia a los carbohidratos e hiperlipidemia (13).

Composición corporal

El DHC implica cambios significativos en la composición corporal con incrementos en el porcentaje de grasa y, en particular, la masa grasa visceral; concomitantemente a esto se ha evidenciado reducción de masa magra, esto asociado a disminución de tolerancia al ejercicio y de fuerza muscular (14-16). Hay diversos métodos para medir estos cambios, como la absorciometría de rayos X de energía dual (DEXA), la impedancia bioeléctrica, la tomografía computarizada o la medición de la relación circunferencia cintura/cadera. Es importante destacar que, aunque la prevalencia de la obesidad aumenta en adultos con este déficit, el aumento de la grasa visceral también es evidente en aquellos pacientes que no son obesos (10).

Metabolismo de la glucosa

El DHC en adultos se asocia con una resistencia relativa a la insulina (17), y mayor prevalencia de intolerancia a la glucosa y diabetes mellitus (10); que se observan principalmente en pacientes mujeres con aumento de masa grasa visceral (9). Estudios muestran datos contradictorios al respecto, algunos han documentado beneficio claro con mejoría en el metabolismo de glucosa y sensibilidad a la insulina (18), pero otras investigaciones no han observado ningún efecto (19,20); Elbornsson *et al.* (21), en un estudio de seguimiento a 15 años en pacientes con DHC, evidenciaron que el nivel de glucosa en plasma en ayunas aumentó a lo largo del período de estudio de 79.2 mg/dL a 86.5 mg/dL ($p < 0.001$), mientras que el nivel de hemoglobina glicosilada en sangre disminuyó de 5% a 4.6% ($p < 0.001$). Esta disparidad de resultados tiene relación al parecer con la duración del tratamiento, la sustitución de HC a corto plazo (hasta 1 año) parece deteriorar el metabolismo de la glucosa, mientras que el tratamiento a largo plazo no provocó variaciones significativas por el contrario, se observaron niveles de glucosa en ayunas ligeramente más bajos (22).

Metabolismo lipídico

Los adultos que experimentan deficiencia de hormona del crecimiento comúnmente presentan cambios notables en su perfil lipídico (10). Estudios han demostrado una elevación de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y triglicéridos en ambos géneros, mientras que se observa una disminución de lipoproteínas de alta densidad (HDL) solo entre mujeres (21).

Diversas investigaciones indican que la terapia de reemplazo hormonal puede tener un impacto positivo en el perfil lipídico de pacientes con déficit de hormona de crecimiento. Específicamente, hubo una disminución significativa del colesterol total y el LDL, con un aumento en el HDL (23,24). Sin embargo, el efecto de la terapia sobre los niveles de triglicéridos al parecer es neutro (21).

Tabla 1. Causas de deficiencia de hormona de crecimiento en el adulto

Etiología del déficit de hormona de crecimiento en el adulto
Congénitas
<ul style="list-style-type: none">• Defectos de factores de transcripción, defectos en el gen del receptor de hormona liberadora de hormona de crecimiento (GHRH), defectos en el gen de HC• Defectos estructurales cerebrales de la línea media• Labio leporino/paladar hendido
Enfermedad hipotálamo/pituitaria
Tumores
<ul style="list-style-type: none">• Adenomas pituitarios secretores y no secretores• Craneofaringioma, meningioma, germinoma, quistes, glioma, hamartoma, metástasis.
Enfermedades inflamatorias/infiltrativas
<ul style="list-style-type: none">• Hipofisitis linfocítica, sarcoidosis, histiocitosis X, hipofisitis granulomatosa, amiloidosis
Infecciones
<ul style="list-style-type: none">• Tuberculosis• Bacterianas• Virales• Fúngicas• Parasitarias
Vasculares
<ul style="list-style-type: none">• Apoplejía pituitaria• Síndrome de Sheehan 's• Hemorragia subaracnoidea
Iatrogénicas
<ul style="list-style-type: none">• Daño hipotalámico/pituitario por cirugía o radiación• Inducido por drogas: (análogos de somatostatina, terapias con anticuerpos monoclonales, interferones, inhibidores del punto de control.
Otras
Trauma craneoencefálico

Adaptado de: Feldt et al.(10)

Metabolismo óseo

El DHC se ve asociado a reducción de actividad de formación y resorción ósea, posterior al inicio de tratamiento con reemplazo de HC esta afectación se revierte, evidenciándose incremento en marcadores de formación y reabsorción ósea (25). Sin embargo, el aumento en la densidad mineral ósea (DMO) es evidente únicamente después de 18 meses de tratamiento, siendo esta mejoría más obvia en hombres que en mujeres (26).

Ha venido en incremento la evidencia que la mejoría de la DMO reduciría las tasas de fractura con el reemplazo de HC, así lo evidencia en su estudio de cohorte prospectivo Daojun Mo et al. (27), en pacientes con deficiencia de HC manejados con reemplazo hormonal previo a la aparición de osteoporosis presentan menor riesgo de fractura en comparación con los que no reciben tratamiento.

Calidad de vida

Es claro el efecto del DHC en el deterioro del bienestar psicológico y la calidad de vida, esta condición al ser cuantificada con diversos cuestionarios (28), se ha convertido en la principal indicación para la terapia de reemplazo con HC (29). posterior al inicio de reemplazo hormonal, los pacientes reportan mejoría continua en niveles de energía, sin observarse deterioro en otras áreas de calidad de vida como el estado de ánimo, la ansiedad y la interacción social (30).

Diagnóstico

¿Quién debe ser evaluado?

Debido a que las manifestaciones de la DHC son sutiles e inespecíficas, la evaluación de este trastorno debe realizarse solo en personas con una alta probabilidad de deficiencia de HC:

- Adultos con enfermedad hipotalámica o hipofisaria conocida.

El diagnóstico de DHC en adultos es probable si el paciente tiene panhipopituitarismo documentado. Una concentración sérica baja de IGF-1 confirma el diagnóstico de DHC en estos pacientes; no se requieren pruebas de provocación (31)

- Adultos con antecedentes de DHC en la infancia (31).

La lesión cerebral traumática y la hemorragia subaracnoidea ahora son condiciones clínicas reconocidas que pueden causar DHC, pero debido a que la DHC puede ser transitoria en estos pacientes, las pruebas de estimulación con DHC deben realizarse solo después de al menos 12 meses después del evento (3).

IGF-1 sérico

Un diagnóstico de deficiencia de GH se confirma si la concentración sérica del IGF-1 está por debajo del límite inferior normal específico para la edad y el sexo en pacientes con enfermedad pituitaria orgánica (32).

Pruebas de provocación

Si el IGF-1 es equívoco, una respuesta subnormal de HC a una prueba de provocación confirmará el diagnóstico. Es más probable que todas las pruebas de secreción de HC den resultados falsos positivos en la obesidad. Todos se realizan por la mañana después de un ayuno nocturno. Debido a que la obesidad afecta la liberación de HC, el límite de HC para diagnosticar la deficiencia debe ser más bajo para los pacientes obesos que para los de peso normal(3)

Elección de la prueba

- En los países donde la hormona liberadora de HC (GHRH, por sus siglas en inglés) está disponible, se recomienda la prueba de arginina-HLHC.
- En países donde la GHRH no está disponible, se recomienda la prueba de estimulación con macimorelina (Figura 1).

- Si no se dispone de GHRH ni de macimorelina, se recomienda una prueba de estimulación con glucagón (Figura 1).

Prueba de estimulación con macimorelina

La macimorelina es un agonista sintético del receptor de grelina que, cuando se administra por vía oral, estimula la HC de manera dependiente de la dosis (33). Las pautas dadas por la Asociación Estadounidense de Endocrinólogos seleccionó el punto de corte de HC de 2.8 µg/L para diferenciar pacientes con secreción normal de HC de aquellos con DHC. Sin embargo, aún no se sabe si los puntos de corte máximos de HC ajustados por el índice de masa corporal (IMC) para esta prueba son necesarios para pacientes obesos y con sobrepeso (3).

En un estudio de 166 pacientes con probabilidad graduada de deficiencia de la HC, se comparó la precisión y reproducibilidad de la macimorelina con la prueba de tolerancia a la insulina. Con un límite de HC de 5.1 ng/ml, la prueba de macimorelina tuvo una sensibilidad del 92 %, una especificidad del 96 % y una reproducibilidad del 97 %. Mejorando con este punto de corte de 5.1 ng/ml la sensibilidad y con igual especificidad al comparar con el valor de 2.8 ng/mL (34).

Prueba de estimulación con glucagón

Se realiza administrando 1 mg de glucagón por vía intramuscular (o 1.5 mg para pacientes con peso >90 kg) y midiendo la HC cada 30 minutos durante cuatro horas. Se considera que el punto de corte es <3 ng/mL (<3 mcg/L) para aquellos con peso normal, pero en pacientes obesos, un punto de corte de 1 ng/mL ofrece la mejor sensibilidad y especificidad (35).

Arginina-GHRH

Se administra una dosis en bolo de GHRH, 1 mcg/kg de peso, por vía intravenosa en el tiempo 0, seguida inmediatamente de una infusión intravenosa de clorhidrato de arginina, 0.5 g/kg de peso corporal (hasta un máximo de 30 g) durante 30 minutos. La HC sérica se mide a -30, 0, 30, 60, 90 y 120 minutos (36). El valor de corte varía

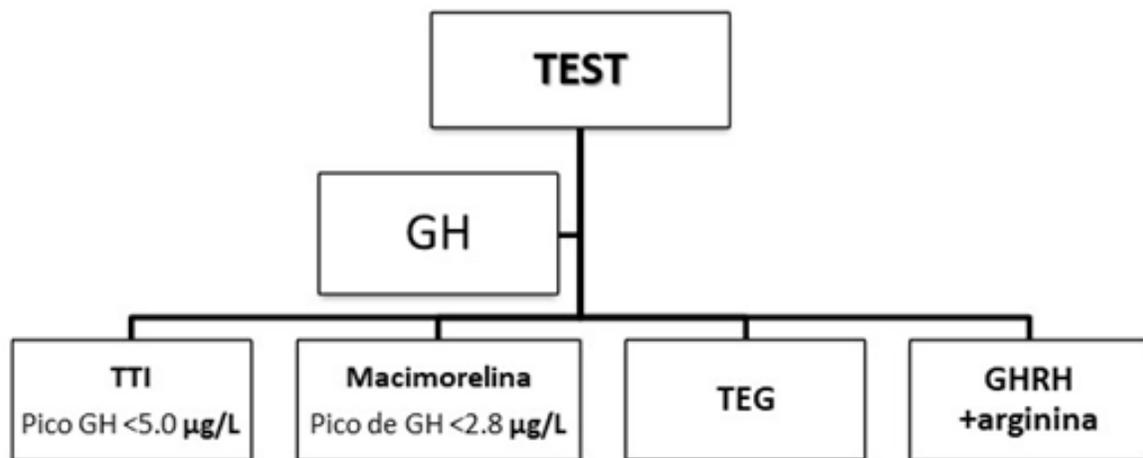


Figura 1. Estudios para el diagnóstico de déficit de HC. TTI: test de tolerancia a la insulina, TEG: test de estimulación con glucagón, HC: Hormona de crecimiento

según la circunferencia de la cintura, el IMC y la edad (37).

Hipoglucemia inducida por insulina

Se administran 0.1 unidades de insulina x kg de peso corporal por vía intravenosa y se miden la glucosa y la HC en suero (o sangre) antes y 15, 30, 60, 90 y 120 minutos después de la inyección (38). Un aumento por debajo de lo normal en la HC sérica (<5.1 ng/mL ó 5.1 mcg/L) confirma el diagnóstico de DHC. Esta prueba se usa cada vez con menos frecuencia, debido a problemas de seguridad, laboriosidad, potencial para causar hipoglucemia grave y contraindicación en ciertos pacientes, como pacientes de edad avanzada, trastornos convulsivos y enfermedad cardiovascular o cerebrovascular (3).

Tratamiento

Efectos del tratamiento

Existe evidencia sustancial de que el tratamiento con HC en adultos que adquirieron DHC en la edad adulta da como resultado un aumento de la masa muscular (39), una disminución de la grasa corporal (40-42) y una mejora en algunos parámetros de la función cardíaca (43). La evidencia de mejoría en la densidad mineral ósea (DMO) es menos convincente (44,45) y la evidencia de mejoría en la sensación de bienestar, fuerza muscular, lípidos séricos y otros marcadores de riesgo cardiovascular es contradictoria (46-52). Los datos sobre el efecto del tratamiento con HC en la mortalidad son limitados (53).

Protocolo de tratamiento

Diariamente

Las preparaciones de HC humana recombinante diaria (rhGH, por sus siglas en inglés) se administra mediante inyección subcutánea una vez al día, normalmente por la noche. El objetivo inicial es comenzar con una dosis más baja que la de mantenimiento y aumentar gradualmente la dosis (para minimizar los efectos secundarios). El objetivo final es encontrar la dosis de HC que mantenga la concentración sérica de IGF-1 dentro de la mitad del rango normal ajustado por edad (31,54).

- Dosis inicial: 2 a 5 mcg/kg de peso corporal una vez al día, buscando una menor dosis en hombres, mujeres que toman estrógeno por vía transdérmica y mayores de 60 años, y una mayor dosis para mujeres que toman estrógeno por vía oral (3)
- Comenzar con dosis bajas y aumentar gradualmente hasta que la concentración sérica de IGF-1 sea normal (3)
- Si la concentración sérica de IGF-1 no ha aumentado dentro del rango normal después de dos meses, la dosis diaria debe aumentarse gradualmente en incrementos de 1 a 2 mcg/kg en intervalos de dos meses hasta que sea normal (3)
- Si se producen efectos secundarios o la concentración sérica de IGF-1 aumenta por encima de lo normal en cualquier dosis, se debe disminuir la dosis (3).

Semanalmente

Somapacitan es una formulación de HC de unión a albúmina de acción prolongada aprobada para el tratamiento una vez por semana de adultos con DHC. Los regímenes semanales y diarios de HC redujeron de manera similar la grasa visceral y aumentaron de manera similar la masa corporal magra total y la masa muscular esquelética de las extremidades. La terapia de GH semanal es más conveniente que la terapia de HC diaria, pero puede ser un poco menos efectiva en la grasa del tronco (55).

Duración de la terapia

Actualmente, no hay acuerdo sobre la duración del tratamiento para adultos con DHC, pero la recomendación general es continuar el tratamiento indefinidamente. Pero algunos pacientes están cansados de las inyecciones diarias, mientras que otros pueden tener dificultades con las compañías de seguros de salud.

Una revisión sistemática de 23 estudios de terapia a largo plazo (5 a 15 años) con HC encontró que puede haber algunos efectos sostenidos sobre la composición corporal, el perfil de lípidos, el grosor de la íntima-media carotídea y la DMO, pero no se ha sugerido ningún efecto sobre la fuerza muscular (56). Estos datos son difíciles de interpretar sin un grupo de comparación de pacientes similares con deficiencia de GH no tratados.

En un estudio de 60 pacientes adultos con diagnóstico de hipopituitarismo y un uso de HC por lo menos durante tres años, fueron aleatorizados para continuar la HC o uso de placebo, los que tomaron placebo mostraron un aumento en la circunferencia de la cintura y grasa visceral y subcutánea en comparación con los pacientes que continuaron con HC. Los pacientes tratados con placebo también tenían proteína C reactiva elevada y niveles elevados de colesterol LDL y HDL, al tiempo que mejoraron la sensibilidad a la insulina y la hemoglobina glicosilada disminuyó. No hubo diferencia en cuanto a la calidad de vida (57).

Monitoreo

Los niveles séricos de IGF-1 siguen siendo el biomarcador más utilizado para los ajustes de dosis y el seguimiento de estos pacientes. Se recomienda medir el IGF-1 sérico a los 2 meses de iniciado el tratamiento y posteriormente repetir cada 6-12 meses una vez que el IGF-1 sérico esté dentro del rango normal (3).

El tratamiento con GH debe elevar los niveles séricos de IGF-1 dentro, pero no más allá, del rango normal específico de la edad para evitar el reemplazo excesivo (58). En un estudio clínico aleatorizado y abierto, (59) demostraron que en adultos tratados con reemplazo de rhGH para alcanzar un nivel objetivo de IGF-1 normal alto, la circunferencia de la cintura disminuyó y la calidad de vida mejoró en comparación con aquellos con un nivel objetivo de IGF-1 normal bajo, pero los niveles séricos de IGF-1 que fueron más altos, se asociaron con más mialgia y niveles séricos más bajos de IGF-1 con fatiga más general.

Efectos secundarios

Los efectos secundarios más comunes del tratamiento con HC en adultos con hipopituitarismo son edema periférico, artralgias, síndrome del túnel carpiano, parestesias (60) y empeoramiento de la tolerancia a la glucosa (61). Los efectos adversos se basan en niveles séricos elevados de IGF-1 durante el tratamiento (60)

La malignidad activa se considera una contraindicación para el tratamiento con HC debido a la posibilidad teórica de que el tratamiento con HC pueda estimular el crecimiento tumoral, pero la evidencia actualmente disponible respalda estas preocupaciones (62).

Referencias

1. Høybye C, Wahlström E, Tollet-Egnell P, Norstedt G. Metabolomics: a tool for the diagnosis of GH deficiency and for monitoring GH replacement? *Endocr Connect*. 2014; 3(4): 200-6. DOI: 10.1530/EC-14-0098

2. Feldt-Rasmussen U, Klose M. Central hypothyroidism and its role for cardiovascular risk factors in hypopituitary patients. *Endocrine*. 2016; 54(1): 15-23. doi: 10.1007/s12020-016-1047-x.

3. Yuen KCJ, Biller BMK, Radovick S, Carmichael JD, Jasim S, Pantalone KM, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Guidelines for Management of Growth Hormone Deficiency in Adults and Patients transitioning from pediatric to adult care. *Endocr Pract*. 2019; 25(11): 1191-232. Doi: 10.4158/GL-2019-0405

4. Allen DB, Backeljauw P, Bidlingmaier M, Biller BMK, Boguszewski M, Burman P, et al. GH safety workshop position paper: a critical appraisal of recombinant human GH therapy in children and adults. *Eur J Endocrinol*. 2016; 174(2): P1-9. Doi: 10.1530/EJE-15-0873

5. Stochholm K, Gravholt CH, Laursen T, Jørgensen JO, Laurberg P, Andersen M, et al. Incidence of GH deficiency - a nationwide study. *Eur J Endocrinol*. 2006; 155(1): 61-71. Doi: 10.1530/eje.1.02191

6. Hauffa BP. Clinical implications of pulsatile hormone signals. *Growth Horm IGF Res*. 2001; 11(SUPPL. 1): S1-8. doi: 10.1016/S1096-6374(01)80002-2

7. Gao S-T, Lv Z-T, Zhou C-K, Mao C, Sheng W-B. Association between IGF-1 polymorphisms and risk of osteoporosis in Chinese population: a meta-analysis. *BMC Musculoskelet Disord*. 2018; 19(1): 141. doi: 10.1186/s12891-018-2066-y

8. Suzuki S, Ruike Y, Ishiwata K, Naito K, Igarashi K, Ishida A, et al. Clinical usefulness of the growth hormone-releasing peptide-2 test for hypothalamic-pituitary disorder. *J Endocr Soc*. 2022; 6(8): 1-7. Doi: 10.1210/jendso/bvac088/6602336

9. Gaillard RC, Mattsson AF, Åkerblad A-C, Bengtsson B-Å, Cara J, Feldt-Rasmussen U, et al. Overall and cause-specific mortality in GH-deficient adults on GH replacement. *Eur J Endocrinol*. 2012; 166(6):1069-77. doi: 10.1530/EJE-11-1028

10. Feldt-Rasmussen U, Klose M. Adult growth hormone deficiency-clinical management. South Dartmouth (MA): MDText.com,

Inc.; 2000. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK425701/>

11. Stieg MR, Renner U, Stalla GK and Kopczak A. Advances in understanding hypopituitarism [version 1; peer review: 2 approved]. *F1000Research*. 2017; 6(F1000 Faculty Rev): 178 doi: 10.12688/f1000research.9436.1

12. Langlois F, Suarez GM, Fleseriu M. Updates in rare and not-so-rare complications of acromegaly: focus on respiratory function and quality of life in acromegaly [version 1; peer review: 3 approved]. *F1000Research*. 2020; 9(Faculty Rev): 791 doi: 10.12688/f1000research.22683.1)

13. Chishima S, Kogiso T, Matsushita N, Hashimoto E, Tokushige K. The relationship between the growth hormone/insulin-like growth factor system and the histological features of nonalcoholic fatty liver disease. *Intern Med*. 2017; 56(5): 473-80. doi: 10.2169/internalmedicine.56.7626.

14. Gomes-Santos E, Salvatori R, Ferrão TO, Oliveira CRP, Diniz RDCA, Santana JAM, et al. Increased visceral adiposity and cortisol to cortisone ratio in adults with congenital lifetime isolated GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014; 99(9): 3285-9. doi: 10.1210/jc.2014-2132.

15. Fideleff HL, Boquete HR, Stalldecker G, Giaccio AV, Sobrado PGV. Comparative results of a 4-year study on cardiovascular parameters, lipid metabolism, body composition and bone mass between untreated and treated adult growth hormone deficient patients. *Growth Horm IGF Res*. 2008; 18(4): 318-24. doi: 10.1016/j.ghir.2008.01.002

16. de Jesus Modesto M, Amer NM, Erichsen O, Hernandez S, dos Santos CD, de Carvalho JÂR, et al. Muscle strength and body composition during the transition phase in patients treated with recombinant GH to final height. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2014; 27(9-10): 813-20. Doi: 10.1515/jpem-2013-0317

17. Giovannini L, Tirabassi G, Muscogiuri G, Di Somma C, Colao A, Balercia G. Impact of adult growth hormone deficiency on metabolic profile and cardiovascular risk. *Endocr J*. 2015; 62(12): 1037-48. Doi: 10.1507/endocrj.EJ15-0337

18. Yuen KCJ, Dunger DB. Impact of treatment with recombinant human GH and IGF-I on visceral adipose tissue and glucose homeostasis in adults. *Growth Horm IGF Res*. 2006; 16(SUPPL.): 55-61. Doi: 10.1016/j.ghir.2006.03.001

19. Bulow B, Link K, Ahren B, Nilsson A-S, Erfurth EM. Survivors of childhood acute lymphoblastic leukaemia, with radiation-induced GH deficiency, exhibit hyperleptinaemia and impaired insulin sensitivity, unaffected by 12 months of GH treatment. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2004; 61(6): 683-91. Doi: 10.1111/j.1365-2265.2004.02149.x

20. Hana V, Silha J V., Justova V, Lacinova Z, Stepan JJ, Murphy LJ. The effects of GH replacement in adult GH-deficient patients: changes in body composition without concomitant changes in the adipokines and insulin resistance. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2004; 60(4): 442-50. Doi: 10.1111/j.1365-2265.2004.02000.x

21. Elbornsson M, Götherström G, Bosæus I, Bengtsson BÅ, Johannsson G, Svensson J. Fifteen years of GH replacement improves body composition and cardiovascular risk factors. *Eur J Endocrinol*. 2013; 168(5): 745-53. doi: 10.1530/EJE-12-1083
22. Gazzaruso C, Gola M, Karamouzis I, Giubbini R, Giustina A. Cardiovascular Risk in Adult Patients With Growth Hormone (GH) Deficiency and Following Substitution With GH—An Update. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014; 99(1): 18-29. Doi: 10.1210/jc.2013-2394
23. Colson A, Brooke AM, Walker D, Besser GM, Chew SL, Grossman AB, et al. Growth hormone deficiency and replacement in patients with treated cushing's disease, prolactinomas and non-functioning pituitary adenomas: effects on body composition, glucose metabolism, lipid status and bone mineral density. *Horm Res Paediatr*. 2006; 66(6): 257-67. Doi: 10.1159/000095168
24. van der Klaauw AA, Romijn JA, Biermasz NR, Smit JWA, van Doorn J, Dekkers OM, et al. Sustained effects of recombinant GH replacement after 7 years of treatment in adults with GH deficiency. *Eur J Endocrinol*. 2006; 155(5): 701-8. Doi: 10.1530/eje.1.02283
25. Sneppen S, Hoeck H, Kollerup G, Sorensen O, Laurberg P, Feldt-Rasmussen U. Bone mineral content and bone metabolism during physiological GH treatment in GH-deficient adults--an 18-month randomised, placebo-controlled, double blinded trial. *Eur J Endocrinol*. 2002; 146(2): 187-95. Doi: 10.1530/eje.0.1460187
26. Drake WM, Coyte D, Camacho-Hübner C, Jivanji NM, Kaltsas G, Wood DF, et al. Optimizing growth hormone replacement therapy by dose titration in hypopituitary adults. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998; 83(11): 3913-9. Doi: 10.1210/jcem.83.11.5223
27. Mo D, Flaseriu M, Qi R, Jia N, Child CJ, Bouillon R, et al. Fracture risk in adult patients treated with growth hormone replacement therapy for growth hormone deficiency: a prospective observational cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015; 3(5): 331-8. Doi: 10.1016/S2213-8587(15)00098-4
28. Woodhouse LJ, Mukherjee A, Shalet SM, Ezzat S. The influence of growth hormone status on physical impairments, functional limitations, and health-related quality of life in adults. *Endocr Rev*. 2006; 27(3): 287-317. Doi: 10.1210/er.2004-0022
29. National Institute for Health and Care Excellence. Human growth hormone (somatropin) in adults with growth hormone deficiency Guidance. NICE; 2003. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta64>
30. Gilchrist FJ, Murray RD, Shalet SM. The effect of long-term untreated growth hormone deficiency (GHD) and 9 years of GH replacement on the quality of life (QoL) of GH-deficient adults. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2002; 57(3): 363-70. Doi: 10.1046/j.1365-2265.2002.01608.x
31. Flaseriu M, Hashim IA, Karavitaki N, Melmed S, Murad MH, Salvatori R, et al. Hormonal replacement in hypopituitarism in adults: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016; 101(11): 3888-921. doi: 10.1210/jc.2016-2118.
32. Biller BMK, Samuels MH, Zagar A, Cook DM, Arafah BM, Bonert V, et al. Sensitivity and specificity of six tests for the diagnosis of adult GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002; 87(5): 2067-79. doi: 10.1210/jcem.87.5.8509.
33. Piccoli F, Degen L, MacLean C, Peter S, Baselgia L, Larsen F, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamic effects of an oral ghrelin agonist in healthy subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007; 92(5): 1814-20. doi: 10.1210/jc.2006-2160.
34. Garcia JM, Biller BMK, Korbonits M, Popovic V, Luger A, Strasburger CJ, et al. Macimorelin as a diagnostic test for adult GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018; 103(8): 3083-93. doi: 10.1210/jc.2018-00665.
35. Dichtel LE, Yuen KCJ, Bredella MA, Gerweck A V, Russell BM, Riccio AD, et al. Overweight/Obese adults with pituitary disorders require lower peak growth hormone cutoff values on glucagon stimulation testing to avoid overdiagnosis of growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014; 99(12): 4712-9. doi: 10.1210/jc.2014-2830
36. Aimaretti G, Corneli G, Razzore P, Bellone S, Baffoni C, Arvat E, et al. Comparison between insulin-induced hypoglycemia and growth hormone (GH)-releasing hormone + arginine as provocative tests for the diagnosis of GH deficiency in adults. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998; 83(5): 1615-8. doi: 10.1210/jcem.83.5.4837.
37. Colao A, Di Somma C, Savastano S, Rota F, Savanelli MC, Aimaretti G, et al. A reappraisal of diagnosing GH deficiency in adults: role of gender, age, waist circumference, and body mass index. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009; 94(11): 4414-22. doi: 10.1210/jc.2009-1134.
38. Landon J, Greenwood FC, Stamp TC, Wynn V. The plasma sugar, free fatty acid, cortisol, and growth hormone response to insulin, and the comparison of this procedure with other tests of pituitary and adrenal function. II. In patients with hypothalamic or pituitary dysfunction or anorexia nervosa. *J Clin Invest*. 1966; 45(4): 437-49. doi: 10.1172/JCI105358.
39. Widdowson WM, Gibney J. The effect of growth hormone replacement on exercise capacity in patients with GH deficiency: a metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008; 93(11): 4413-7. Doi: 10.1210/jc.2008-1239
40. Bengtsson B, Edén S, Lönn L, Kvist H, Stokland A, Lindstedt G, et al. Treatment of adults with growth hormone (GH) deficiency with recombinant human GH. *J Clin Endocrinol Metab*. 1993; 76(2): 309-17. doi: 10.1210/jcem.76.2.8432773.
41. Biller BMK, Sesmilo G, Baum HBA, Hayden D, Schoenfeld D, Klibanski A. Withdrawal of long-term physiological growth hormone (GH) administration: differential effects on bone density and body composition in men with adult-onset GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000; 85(3): 970-6. doi: 10.1210/jcem.85.3.6474.
42. Beauregard C, Utz AL, Schaub AE, Nachtigall L, Biller BMK, Miller KK, et al. Growth hormone decreases visceral fat and improves cardiovascular risk markers in women with hypopituitarism: a

randomized, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93(6): 2063-71. doi: 10.1210/jc.2007-2371.

43. Maison P, Chanson P. Cardiac effects of growth hormone in adults with growth hormone deficiency: a meta-analysis. *Circulation.* 2003; 108(21): 2648-52. doi: 10.1161/01.CIR.0000100720.01867.1D

44. Baum HBA, Biller BMK, 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(11): 883-90. doi: 10.7326/0003-4819-125-11-199612010-00003.

45. Snyder PJ, Biller BMK, Zagar A, Jackson I, Arafah BM, Nippoldt TB, et al. Effect of growth hormone replacement on BMD in adult-onset growth hormone deficiency. *J Bone Miner Res.* 2007; 22(5): 762-70. Doi: 10.1359/jbmr.070205

46. Beshyah SA, Henderson A, Niththyanathan R, Skinner E, Anyaoku V, Richmond W, et al. The effects of short and long-term growth hormone replacement therapy in hypopituitary adults on lipid metabolism and carbohydrate tolerance. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995; 80(2): 356-63. doi: 10.1210/jcem.80.2.7852490.

47. 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(1): 153-9. doi: 10.1210/jcem.80.1.7829604.

48. Hoffman AR, Kuntze JE, Baptista J, Baum HBA, Baumann GP, Biller BMK, et al. 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.* 2004; 89(5): 2048-56. doi: 10.1210/jc.2003-030346.

49. Al-Shoumer KAS, Gray R, Anyaoku V, Hughes C, Beshyah S, Richmond W, et al. Effects of four years' treatment with biosynthetic human growth hormone (GH) on glucose homeostasis, insulin secretion and lipid metabolism in GH-deficient adults. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1998; 48(6): 795-802. doi: 10.1046/j.1365-2265.1998.00460.x.

50. Christ ER, Cummings MH, Albany E, Umpleby AM, Lumb PJ, Wierzbicki AS, et al. Effects of growth hormone (GH) replacement therapy on very low density lipoprotein apolipoprotein B100 kinetics in patients with adult GH deficiency: a stable isotope study. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999; 84(1): 307-16. doi: 10.1210/jcem.84.1.5365.

51. Götherström G, Svensson J, Koranyi J, Alpsten M, Bosæus I, Bengtsson B-Å, et al. A prospective study of 5 years of GH replacement therapy in GH-deficient adults: sustained effects on body composition, bone mass, and metabolic indices. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86(10): 4657-65. doi: 10.1210/jcem.86.10.7887.

52. Bollerslev J, Ueland T, Jørgensen AP, Fougner KJ, Wergeland R, Schreiner T, et al. Positive effects of a physiological dose of GH on markers of atherogenesis: a placebo-controlled study in patients with adult-onset GH deficiency. *Eur J Endocrinol.* 2006; 154(4): 537-43. DOI: 10.1530/eje.1.02125

53. Hartman ML, Xu R, Crowe BJ, Robison LL, Erfurth EM, Kleinberg DL, et al. Prospective safety surveillance of GH-deficient adults: comparison of GH-treated vs untreated patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(3): 980-8. doi: 10.1210/jc.2012-2684.

54. Ho KKY. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of adults with GH deficiency II: a statement of the GH Research Society in association with the European Society for Pediatric Endocrinology, Lawson Wilkins Society, European Society of Endocrinology, Japan Endocrine Society, and Endocrine Society of Australia. *Eur J Endocrinol.* 2007; 157(6): 695-700. doi: 10.1530/EJE-07-0631.

55. Johannsson G, Gordon MB, Rasmussen MH, Håkonsson IH, Karges W, Sværke C, et al. Once-weekly somapacitan is effective and well tolerated in adults with gh deficiency: a randomized phase 3 trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020; 105(4) :E1358-76. doi: 10.1210/clinem/dgaa049.

56. Appelman-Dijkstra NM, Claessen KMJA, Roelfsema F, Pereira AM, Biermasz NR. Long-term effects of recombinant human GH replacement in adults with GH deficiency: a systematic review. *Eur J Endocrinol.* 2013; 169(1): R1-14. doi: 10.1530/EJE-12-1088.

57. Nyström HF, Barbosa EJJ, Nilsson AG, Norrman LL, Ragnarsson O, Johannsson G. Discontinuing long-term GH replacement therapy--a randomized, placebo-controlled crossover trial in adult GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97(9): 3185-95. doi: 10.1210/jc.2012-2006

58. de Boer H, Blok GJ, Popp-Snijders C, Stuurman L, Baxter RC, van der Veen E. Monitoring of growth hormone replacement therapy in adults, based on measurement of serum markers. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996; 81(4): 1371-7. doi: 10.1210/jcem.81.4.8636336.

59. van Bunderen CC, Lips P, Kramer MH, Drent ML. Comparison of low-normal and high-normal IGF-1 target levels during growth hormone replacement therapy: A randomized clinical trial in adult growth hormone deficiency. *Eur J Intern Med.* 2016; 31: 88-93. doi: 10.1016/j.ejim.2016.03.026.

60. Holmes SJ, Shalet SM. Which adults develop side-effects of growth hormone replacement? *Clin Endocrinol (Oxf).* 1995; 43(2): 143-9. doi: 10.1111/j.1365-2265.1995.tb01908.x.

61. Moøller N, Joørgensen JOL. Effects of growth hormone on glucose, lipid, and protein metabolism in human subjects. *Endocr Rev.* 2009; 30(2): 152-77. doi: 10.1210/er.2008-0027.

62. Sheppard MC. Growth hormone therapy does not induce cancer. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2006; 2(10): 532-3. doi: 10.1038/ncpendmet0294.

©Universidad Libre 2023. Licence Creative Commons CCBYNC-ND-4.0. <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/legalcode>

