

RIESGO ATEROGÉNICO EN EL DÉFICIT DE HORMONA DE CRECIMIENTO: UNA MIRADA DESDE LA INFANCIA

Atherogenic risk in growth hormone deficit: a look from childhood

Dr. Francisco Carvajal Martínez, PhD* y Dra. Yuraimi Piz Ramos**

Recibido: 8/12/2017 Aprobado: 12/2/2018

Cómo citar: Carvajal-Martínez F, Piz-Ramos Y, Riesgo aterogénico en el déficit de hormona de crecimiento: una mirada desde la infancia *Ciencia y Salud* [Internet]. 2018 mayo 1; [citado 2018 agosto 15]; 2(2):[aprox. 0 p.]. Disponible en: <https://revistas.intec.edu.do/index.php/cisa/article/view/1177>

Resumen

La Deficiencia de Hormona de Crecimiento es la forma más común de hipopituitarismo en niños. Desde la infancia se asocia con disminución de la masa magra e incremento de la grasa corporal, perfil desfavorable lipídico y glucémico e insulinoresistencia. Todos estos factores aceleran la aterosclerosis y promueven una elevada morbilidad cardiovascular.

Palabras clave: Deficiencia de Hormona de Crecimiento; hipopituitarismo; riesgo aterogénico.

Abstract

The Growth Hormone Deficiency is the most common form of hypopituitarism on child. Since the childhood is associate with decrease of the lean mass and increase of the body fat; insulin resistance and the unfavorable profile of lipids and glucaemia. All these factors accelerate the atherosclerosis and promote the high cardiovascular morbidity.

Keywords: Growth Hormone Deficiency; hypopituitarism; atherogenic risk.

*Profesor titular y consultante de Endocrinología. Investigador titular y de mérito. Departamento de Endocrinología Pediátrica. Instituto Nacional de Endocrinología. La Habana, Cuba.

**Especialista primer grado en Medicina General Integral. Residente de Endocrinología. Instituto Nacional de Endocrinología. La Habana, Cuba. Email: endoped@infomed.sld.cu

Introducción

La Deficiencia de Hormona de Crecimiento (DGH) puede ser el resultado de un daño en la secreción de la Hormona Estimulante de Somatotropina (GHRH) a nivel hipotalámico, desórdenes genéticos o hereditarios del desarrollo hipofisario que afecten las células somatotropas: puede ser secundario a lesiones del Sistema Nervioso Central incluyendo tumores, cirugías, trauma, radiación, o infiltración por enfermedades inflamatorias. Se presenta de forma aislada o asociado a otros déficits hormonales, llegando hasta un panhipopituitarismo (disminución de la secreción de todas las hormonas hipofisarias).

La glándula pituitaria es un órgano complejo que secreta 6 hormonas de 5 diferentes tipos celulares. La porción anterior procede de la bolsa de Rathke a partir de la tercera semana de gestación, bajo la influencia de numerosos factores de transcripción y señales moleculares. Naturalmente ocurren mutaciones; modelos transgénicos han demostrado el rol de muchos genes y factores de transcripción; algunos con funciones aún desconocidas, dentro de los que tenemos: HESX1, SOX2, SOX3, LHX3, LHX4, PROP1, POU1F1, PITX, GLI3, GLI2, OTX2, ARNT2, IGSF1, FGF8, FGFR1, PROKR2, PROK2, CHD7, WDR11, NFKB2, PAX6, TCF7L1, IFT72, GPR161 y CDON¹⁻²⁷.

En los últimos años se han ido acumulando evidencias epidemiológicas que relacionan las alteraciones en el eje Hormona de Crecimiento-Factor de Crecimiento similar a la Insulina (GH-IGF) y un mayor riesgo de morbilidad cardiovascular²⁸. Tanto los niveles elevados como los niveles disminuidos de Hormona del Crecimiento (GH) se han asociado con el deterioro de la función cardiovascular. Paralelamente, estudios poblacionales asocian una relación inversa entre los niveles de IGF tipo 1 (IGF-I) y el riesgo de cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca congestiva y prevalencia de aterosclerosis²⁹. Por el contrario, los niveles de IGF-I en percentiles elevados actuarían como un factor

protector frente a la aterosclerosis y se asocian con condiciones beneficiosas a nivel cardiovascular como menor tensión arterial y tono vascular, mayor sensibilidad insulínica, menor prevalencia de Diabetes Mellitus y menor espesor del índice íntima-media de la carótida^{30,31}.

El DGH en el adulto se ha asociado con un riesgo incrementado de patología cardiovascular y una menor esperanza de vida. Es necesario destacar que el efecto negativo del DGH en la función cardiovascular no solamente se debe a un efecto directo de la GH y el IGF-I a nivel del corazón y la función endotelial, sino también, indirectamente, a la presencia de otros factores de riesgo conocidos como dislipidemia, intolerancia a los hidratos de carbono y resistencia insulínica, hipercoagulabilidad y alteraciones en la composición corporal con mayor grasa visceral³²⁻³⁴.

Epidemiología

La DGH es la forma más común de hipopituitarismo (déficit aislado de una hormona hipofisaria). Su incidencia se estima entre 1/4000 y 1/10000 nacidos vivos^{35,36}. Se relaciona con una combinación de factores de riesgo que incluyen infecciones virales, cambios vasculares o degenerativos, drogadicción, edad materna joven, así como displasia septo-óptica³⁷.

En una época tan temprana como aquella en que se enmarca el año 1974³⁵, se reporta en Inglaterra una incidencia de DGH de 1/60000 nacidos vivos. Según los datos, la prevalencia más confiable para estatura corta asociada con DGH en la infancia se encuentra en el rango entre aproximadamente 1/3000 y 1/10000 nacidos vivos³⁶. La prevalencia e incidencia del DGH aparece relativamente constante en los estudios más recientes en un rango de 1/5000 a 1/18648^{38,39}.

El DGH en la infancia se asocia con disminución de la masa magra e incremento de la grasa

corporal, perfil desfavorable lipídico y glucémico e insulinoresistencia. Todos estos factores aceleran la aterosclerosis y promueven una elevada morbilidad cardiovascular. El efecto de la dislipidemia y la resistencia a la insulina son bien conocidas como factores de riesgo en enfermedades cardiovasculares y en el Síndrome Metabólico. El Síndrome metabólico es definido como la agrupación de obesidad, dislipidemia, intolerancia a la glucosa e hipertensión⁴⁰.

Al analizar las características de este síndrome, encontramos que el rasgo clínico de Síndrome metabólico es similar a los efectos metabólicos del DGH no tratado en adultos, caracterizado por obesidad, dislipidemia e incremento del riesgo de diabetes^{32,33,41}. Es ampliamente aceptado que el DGH no tratado conduce a la enfermedad cardiovascular en adultos^{32,33,41}, por lo que el tratamiento con Hormona de Crecimiento Humana recombinante (rhGh) en adultos produce efectos metabólicos beneficiosos^{32,33,42}. En contraste con lo antes dicho, la situación en la infancia es menos evidente, puesto que en pocos estudios se ha investigado el efecto del DGH y la terapia de reemplazo con rhGH en las anormalidades metabólicas y su asociación con enfermedad cardiovascular. Las alteraciones metabólicas en la DGH pediátrica son discutidas; no solo los factores clásicos de riesgo cardiovascular sino también los nuevos, tales como: inflamación crónica, adipocinas, y disturbios en el sistema de coagulación^{43, 44}.

Factores de riesgo cardiovascular encontrados en el DGH de la infancia y la adolescencia⁴⁵.

Alteraciones lipídicas

- Aumento de los niveles de LDL colesterol y colesterol total
- Aumento de los niveles de triglicéridos basales y tras ingesta
- Aumento del índice aterogénico

- Descenso de los niveles de HDL colesterol

Marcadores inflamatorios y fibrinolíticos

- Aumento de los niveles de proteína C reactiva
- Aumento de los niveles de fibrinógeno
- Aumento de los niveles de PAPP-A (proteína plasmática-A asociada al embarazo)
- Aumento de los niveles de aPAI-1 (inhibidor tipo 1 del activador del plasminógeno)
- Aumento de los niveles de homocisteína

Marcadores relacionados con el estrés oxidativo y disfunción endotelial

- Descenso de la biodisponibilidad del óxido nítrico
- Aumento de los niveles de dimetilarginina asimétrica (ADMA)
- Aumento de los niveles de glutatión
- Alteración eritrocitaria de la capacidad de transporte y liberación de oxígeno Anomalías de la composición corporal
- Aumento de la relación cintura / talla
- Aumento del perímetro abdominal
- Aumento de la relación cintura / cadera

Anomalías ecográficas

- Disminución de la masa ventricular izquierda
- Disminución del tabique interventricular
- Disminución del espesor de la pared posterior
- Disminución del diámetro telediastólico ventricular izquierdo
- Aumento de la grasa epicárdica
- Aumento del índice media-íntima de la carótida

Metabolismo de la glucosa

Los pacientes con hiperproducción de GH (Acromegalia) son insulinoresistentes e intolerantes a la glucosa; por esto, niños con DGH pueden desarrollar severa hipoglucemia sobre todo en el período neonatal⁴⁶. Este signo clínico demuestra que la GH es una hormona antiinsulínica, pues

incrementa la resistencia a la insulina y los niveles de glucosa sanguínea.

La administración de rhGH inhibe la estimulación de la insulina por elevación de la glucemia, especialmente en músculos^{47, 48}. Adicionalmente, la GH es capaz también de reducir la sensibilidad hepática a la insulina, en humanos saludables²⁹. Varios estudios demuestran que la terapia con rhGH deteriora la sensibilidad a la insulina resultando en hiperglucemia^{42, 49}. Sin embargo, la terapia con rhGH incrementa el riesgo de Diabetes Mellitus tipo 2, especialmente en adultos con DGH con preexistencia de factores de riesgo metabólico, tales como obesidad y/o Síndrome metabólico⁵⁰. La sensibilidad a la insulina se incrementa después del cese del tratamiento con rhGH^{29, 51}. Los estudios en personas euglucémicas e hiperinsulinémicas muestran normalización de la resistencia a la insulina paralela a la disminución de la tasa de oxidación lipídica tras un corto retiro de rhGH en DGH tratado en adultos jóvenes²⁹.

Un mecanismo unicista explica que la resistencia a la insulina en condiciones basales puede provocar un incremento de los ácidos grasos libres causado por obesidad abdominal o la elevación de la oxidación lipídica respectivamente⁴⁶.

Estudios realizados en niños con DGH demostraron que estos no tienen deterioro de su metabolismo glucémico después del período neonatal⁵²⁻⁵⁴, pero durante el tratamiento con rhGH, la resistencia a la insulina se incrementa, compensado por hiperinsulinemia⁵²⁻⁵⁷. No obstante, la mayoría de los estudios en niños reportan que no hay hiperglucemia^{52, 54, 55}; mientras que algunos estudios muestran incrementos rápidos de los niveles de glucosa después del inicio del tratamiento con GH^{53, 56, 57}.

Metabolismo lipídico

La GH es también capaz de compensar las acciones antilipolíticas de la hiperinsulinemia, conduce

a lipólisis por inhibición de la estimulación de la insulina por glucemia elevada predominantemente en músculo, pero también en hígado^{47, 48}. La GH juega un papel importante en la regulación del metabolismo lipoproteico²⁹.

La DGH en adultos se asocia con un elevado nivel de colesterol total y LDL-colesterol y con una prevalencia variable de hipertrigliceridemia^{32, 33, 41}. La terapia de reemplazo hormonal en adultos tiene efectos beneficiosos sobre el perfil lipídico^{32, 33, 42}.

En contraste con lo antes planteado, la situación en niños con DGH no es tan evidente. Algunos estudios reportan que no hay alteración en el perfil lipídico^{52, 54, 58} o que solo ocurren cambios marginales de lípidos^{53, 56, 59} en niños con DGH sin tratamiento. En oposición, otros estudios demostraron mayor elevación del colesterol LDL y total en niños con DGH sin tratamiento que en el grupo control, mientras que el HDL-colesterol y los triglicéridos eran similares^{55, 60, 61}. Cabe destacar que en adolescentes que descontinuaron el tratamiento al completar la línea de crecimiento, esto tuvo efectos desfavorables en el perfil lipídico⁵¹. Se reportan diferencias en apolipoproteínas B, LDL-colesterol y pequeñas lipopartículas entre adolescentes con DGH que continuaron y los que descontinuaron el tratamiento de reemplazo en un estudio prospectivo⁵¹.

Composición corporal

Es bien conocido que la GH influye en la composición corporal de adultos y niños.⁶² El DGH está asociado a la ganancia de peso en niños y adultos^{3, 32, 62, 63} con resultados en el incremento en la masa tisular, con relación a la masa corporal magra. Además, la DGH predispone a la acumulación de grasa abdominal por aumento de la circunferencia de la cintura^{45, 53, 64}.

Recientemente, se han incrementado los estudios que documentan que la relación cintura/estatura

(Waist to height ratio, WHtR) es un índice antropométrico fácil para la detección de obesidad abdominal en niños y adolescentes⁶⁵. El reemplazo de GH en estados deficientes está asociado con una disminución de la masa grasa^{34,56, 58, 65} y de la circunferencia de la cintura^{45, 60}.

Fundamentado en la base de datos KIGS, se reporta que niños obesos con DGH redujeron su índice de sobrepeso después de iniciar el tratamiento con rhGH⁶⁷. Este efecto fue más pronunciado en niños que iniciaron el tratamiento antes de los 8 años⁶⁷.

Después del inicio de la terapia con rhGH, la composición corporal mejoró más en niños puberales que en prepuberales, en los que solo se produjo un ligero efecto⁶⁸.

Sistema inflamatorio

Un bajo grado de inflamación crónica puede considerarse necesario para el inicio y el desarrollo de la placa aterosclerótica⁴⁵. Marcadores séricos de inflamación y, en particular, la proteína C reactiva (PCR) pueden predecir el riesgo de evento cardiovascular agudo en pacientes con DGH⁴⁵. Se ha incrementado la evidencia sugestiva de que el estado inflamatorio expresado por PCR es un predictor de la severidad de la enfermedad arterial coronaria⁴⁵. El incremento de la grasa visceral está asociado con la elevación de la PCR, factor de necrosis tumoral α (TNF- α) e interleucina 6⁶⁹.

Niños con DGH sin tratamiento tienen elevado el nivel de PCR, comparado con controles saludables y GHD tratado con rhGH⁷⁰. Por otro lado, se discute si la GH puede ser un mediador en los mecanismos de la inflamación⁷¹.

Alteraciones cardiovasculares

Características como perfil lipídico desfavorable, elevada grasa abdominal, insulinoresistencia,

inflamación crónica, alteraciones homeostáticas e incremento del estrés oxidativo elevan el riesgo cardiovascular en niños con DGH^{31, 41, 45}. Estudios en adultos con DGH sin tratamiento ha revelado que esto puede conducir a aterosclerosis prematura y reducir su expectativa de vida^{31, 41, 72}. En concordancia, la disminución de los niveles de IGF-1 en adultos con DGH se asocia con un incremento del riesgo de cardiopatía isquémica e infarto³¹.

Sin embargo, el tratamiento con GH puede provocar también enfermedad cardiovascular. Es bien conocido que la sobreproducción de GH en la Acromegalia está asociada con un incremento de morbi-mortalidad por enfermedad cardiovascular⁷³.

En un reporte de un estudio a largo plazo de morbilidad y mortalidad después del tratamiento con rhGH en la infancia (Estudio SAGhE), Francia muestra un incremento de la mortalidad por enfermedad cardiovascular (especialmente infarto hemorrágico), especialmente cuando se usaron dosis altas de GH en niños⁷⁴. A pesar de esto, el mismo estudio demostró que no hubo incremento de la mortalidad en Bélgica, Holanda y Suecia^{75, 76}. Este hallazgo se corresponde con otros estudios que muestran que no existe incremento de la morbi-mortalidad en pacientes con DGH que recibieron tratamiento con rhGH en edades pediátricas⁷⁷.

La evidencia en niños y adultos jóvenes sugiere que el desarrollo de la placa aterosclerótica comienza temprano en la infancia durante los años prepuberales⁴⁵. Modificaciones vasculares tempranas se pueden identificar por mensuraciones del espesor de la íntima media (EIM), que es predictiva para infarto del miocardio y enfermedad cerebrovascular⁷⁸. Investigaciones previas muestran que el incremento del EIM puede medirse en niños obesos con Síndrome metabólico⁷⁹, que tiene similitudes con las alteraciones metabólicas del DGH. Por otro lado, la DGH sin tratamiento está asociada con incremento del EIM en adultos⁸⁰ y en niños^{61, 80}.

mientras que estando bajo tratamiento se muestra una disminución de este⁸⁰.

Solo algunos estudios analizan el EIM Carotídea en niños con DGH. Recientemente se reportó que las mensuraciones del EIM carotídea no difieren en niños con tratamiento con GH y niños sanos, tampoco entre los que tenían dosis suprafisiológicas y los del grupo de dosis fisiológicas⁸². Por tanto, la dosis de GH y la duración del tratamiento no se relacionan con las mensuraciones del EIM carotídea, sugiriendo que el tratamiento con GH no está asociado con cambios medibles por EIM carotídea⁸². En contraste, dos estudios reportan anormalidad en el EIM en niños con DGH no tratados comparados con el grupo control⁵⁵. Posterior al tratamiento, se evidenció una reducción significativa en el EIM Carotídea en uno de estos estudios. En un estudio reciente, Khadilkar y sus colaboradores detectaron un incremento en el EIM de una cohorte de 20 niños con GHD sin tratamiento, por lo que el reemplazo de GH tiene un efecto beneficioso sobre este parámetro.

El DGH y la terapia de reemplazo con rhGH tienen también efecto sobre el tamaño y la masa cardíaca. En adultos jóvenes con DGH se puede encontrar reducción de la masa del Ventrículo Izquierdo (VI) y disminución de la función sistólica⁵⁵. La masa del VI y el índice de masa del VI fue significativamente menor en niños con DGH que en los controles, pero, las funciones sistólica y diastólica del VI fueron similares⁵².

En niños con DGH, el índice de masa del VI se incrementa significativamente un año después del inicio del reemplazo con rhGH y posteriormente permaneció estable^{52,55}, lo que sugiere que la GH, directa o indirectamente, mediando el efecto del Factor de Crecimiento similar a la insulina tipo 1 (IGF-1), no solo participa en el crecimiento somático, sino también en el crecimiento cardíaco, probablemente por la modulación del tamaño de los miocardiocitos^{45, 55}. No obstante, otro estudio revela que el espesor del septo interventricular, el

espesor de la pared posterior del VI y la masa del VI fueron similares en el grupo control y en pacientes no tratados con DGH. La fracción de eyección del VI fue similar en DGH sin tratamiento y en el grupo control, así como la velocidad del flujo venoso pulmonar. Por lo tanto, aún no está bien esclarecido si el DGH tiene influencia en la función o la masa cardíaca.

El diagnóstico precoz de esta deficiencia y la oportuna sustitución del eje somatotropo constituyen un pilar a alcanzar en nuestros niños. Prevenir el progreso de una aterosclerosis prematura y la futura repercusión, con el consiguiente incremento de la morbi-mortalidad, constituyen razones suficientes para incentivar la realización de este tipo de estudios en niños. En pocas palabras, nuestra máxima aspiración sería lograr una adultez con una adecuada calidad de vida.

Bibliografía

1. Alatzoglou KS, Webb EA, Le Tissier P et al. Isolated growth hormone deficiency (GHD) in childhood and adolescence: recent advances. *Endocr Rev.* 2014;35:376e432.
2. Wit JM, Oostdijk W, Losekoot M et al. Mechanisms in endocrinology: novel genetic causes of short stature. *Eur J Endocrinol.* 2016;174:R145e73.
3. Argente J, Flores R, Gutierrez-Arumí A et al. Defective minor spliceosome mRNA processing results in isolated familial growth hormone deficiency. *EMBO Mol Med.* 2014;6:299e306.
4. Webb EA, AlMutair A, Kelberman D et al. ARNT2 mutation causes hypopituitarism, post-natal microcephaly, visual and renal anomalies. *Brain.* 2013;136:3096e105.
5. Joustra SD, Heinen CA, Schoenmakers N et al. IGSF1 deficiency: lessons from an extensive

- case series and recommendations for clinical management. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101:1627e36.
6. Gregory LC, Gevers EF, Baker J et al. Structural pituitary abnormalities associated with CHARGE syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98:E737e43.
 7. Gaston-Massuet C, McCabe MJ, Scagliotti V et al. Transcription factor 7-like 1 is involved in hypothalamo-pituitary axis development in mice and humans. *Proc Natl Acad Sci.* 2016;113:E548e57.
 8. Lucas-Herald AK, Kinning E, Iida A et al. A case of functional growth hormone deficiency and early growth retardation in a child with IFT172 mutations. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100:1221e4.
 9. Karaca E, Buyukkaya R, Pehlivan D et al. Whole-exome sequencing identifies homozygous GPR161 mutation in a family with pituitary stalk interruption syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100:E140e7.
 10. Bashamboo A, Bignon-Topalovic J, Rouba H et al. A nonsense mutation in the hedgehog receptor CDON associated with pituitary stalk interruption syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101:12e5.
 11. Patat O, van Ravenswaaij-Arts CMA, Tantau J et al. Otocephaly-dysgnathia complex: description of four cases and confirmation of the role of OTX2. *Mol Syndromol.* 2013;4:302e5.
 12. Sergouniotis PI, Urquhart JE, Williams SG et al. Agnathia-otocephaly complex and asymmetric velopharyngeal insufficiency due to an in-frame duplication in OTX2. *J Hum Genet.* 2015;60:199e202.
 13. Vincent A, Forster N, Maynes JT et al. OTX2 mutations cause autosomal dominant pattern dystrophy of the retinal pigment epithelium. *J Med Genet.* 2014;51:797e805.
 14. Williamson KA, Fitz Patrick. The genetic architecture of microphthalmia, anophthalmia and coloboma. *Eur J Med Genet.* 2014;57:369e80.
 15. Franca MM, Jorge AAL, Carvalho LRS et al. Novel heterozygous nonsense GLI2 mutations in patients with hypopituitarism and ectopic posterior pituitary lobe without holoprosencephaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:E384e91.
 16. Demurger F, Ichkou A, Mougou-Zerelli S et al. New insights into genotype-phenotype correlation for GLI3 mutations. *Eur J Hum Genet.* 2015;23:92e102.
 17. Gregory LC, Humayun KN, Turton JP et al. Novel lethal form of congenital hypopituitarism associated with the first recessive LHX4 mutation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100:2158e64.
 18. Gregory LC, Gaston-Massuet C, Andoniadou CL et al. The role of the sonic hedgehog signalling pathway in patients with midline defects and congenital hypopituitarism. *Clin Endocrinol.* 2015;82:728e38.
 19. McCabe MJ, Gaston-Massuet C, Tziaferi V et al. Novel FGF8 mutations associated with recessive holoprosencephaly, craniofacial defects, and hypothalamo-pituitary dysfunction. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:E1709e18.
 20. Correa FA, Trarbach EB, Tusset C et al. FGFR1 and PROKR2 rare variants found in patients with combined pituitary hormone deficiencies. *Endocr Connect.* 2015;4:100e7.
 21. Xu H, Niu Y, Wang T et al. Novel FGFR1 and KISS1R mutations in Chinese Kallmann syndrome males with cleft lip/

- palate. *Biomed Res Int.* 2015. <http://dx.doi.org/10.1155/2015/649698>.
22. Asakura Y, Muroya K, Hanakawa J et al. Combined pituitary hormone deficiency with unique pituitary dysplasia and morning glory syndrome related to a heterozygous PROKR2 mutation. *Clin Pediatr Endocrinol.* 2015;24:27e32.
 23. Reynaud R, Jayakody SA, Monnier C et al. PROKR2 variants in multiple hypopituitarism with pituitary stalk interruption. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:1068e73.
 24. McCabe MJ, Gaston-Massuet C, Gregory LC et al. Variations in PROKR2, but not PROK2, are associated with hypopituitarism and septo-optic dysplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98:E547e57.
 25. Quentien MH, Delemer B, Papadimitriou DT et al. Deficit in anterior pituitary function and variable immune deficiency (DAVID) in children presenting with adrenocorticotropic deficiency and severe infections. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;9:121e8.
 26. Takagi M, Nagasaki K, Fujiwara I et al. Heterozygous defects in PAX6 gene and congenital hypopituitarism. *Eur J Endocrinol.* 2015;172:37e45.
 27. Castinetti F, Reynaud R, Saveanu A et al. Mechanisms in endocrinology: an update in the genetic aetiologies of combined pituitary hormone deficiency. *Eur J Endocrinol.* 2016;174:R239e47.
 28. V. Khadilkar, V. Ekbote, N. Kajale, A. Khadilkar, S. Chiplonkar, A. Kinare, Effect of one year growth hormone therapy on body composition and cardio-metabolic risk in Indian children with growth hormone deficiency, *Endocr. Res.* 2014(39)73-78.
 29. Prodam F, Savastio S, Genoni G et al. Effects of growth hormone (GH) therapy withdrawal on glucose metabolism in not confirmed GH deficient adolescents at final height. *PLoS One.* 2014;9(1):e87157.
 30. Palmeiro CR, Anand R, Dardi IK, Balasubramaniam N, Schwarcz MD, Weiss IA. Growth hormone and the cardiovascular system. *Cardiol Rev.* 2012; 20: 197-207.
 31. Colao A. The GH-IGF-I axis and the cardiovascular system: clinical implications. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2008 Sep;69(3):347e58.
 32. Isgaard J, Arcopinto M, Karason K et al. GH and the cardiovascular system: an update on a topic at heart. *Endocrine.* 2015 Feb;48(1):25e35.
 33. Gazzaruso C, Gola M, Karamouzis I et al. Cardiovascular risk in adult patients with growth hormone (GH) deficiency and following substitution with GH: an update. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014 Jan;99(1):18e29.
 34. Kuromaru R, Kohno H, Ueyama N et al. Long-term effect of growth hormone (GH) treatment on body composition in children with GH deficiency. *Endocr J.* 1999 Mar;46(Suppl):S35e8.
 35. Lacey KA, Parkin JM. Causes of short stature. A community study of children in Newcastle upon Tyne. *Lancet.* 1974;12: 42e5.
 36. Rona RJ, Tanner JM. Aetiology of idiopathic growth hormone deficiency in England and Wales. *Arch Dis Childhood.* 1977;52:197e208.
 37. Murray PG, Paterson WF, Donaldson MD. Maternal age in patients with septo-optic dysplasia. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2005;18:471e6.

38. Bao XL, Shi YF, Du YC et al. Prevalence of growth hormone deficiency of children in Beijing. *Chin Med J (Engl)*. 1992;105:401e5.
39. Migliaretti G, Aimaretti G, Borraccino A et al. Incidence and prevalence rate estimation of growth hormone treatment exposure in Piedmont paediatric population in the years 2002e2004: data from the GH registry. *J Endocrinol Invest*. 2006;29:438e42.
40. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome: a new world-wide definition. A consensus statement from the international diabetes federation. *Diabet Med*. 2006 May;23(5):469e80.
41. Johansson JO, Landin K, Tengborn L et al. High fibrinogen and plasminogen activator inhibitor activity in growth hormone-deficient adults. *Arterioscler Thromb*. 1994 Mar;14(3):434e7.
42. Jorgensen JO, Pedersen SA, Thuesen L et al. Beneficial effects of growth hormone treatment in GH-deficient adults. *Lancet*. 1989 Jun 3;1(8649):1221e5.
43. Koerner A, Kratzsch J, Kiess W. Adipocytokines: leptin—the classical, resistin—the controversial, adiponectin—the promising, and more to come. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2005 Dec;19(4):525e46.
44. Roth CL, Reinehr T. Roles of gastrointestinal and adipose tissue peptides in childhood obesity and changes after weight loss due to lifestyle intervention. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2010 Feb;164(2):131e8.
45. De Leonibus C, De Marco S, Stevens A et al. Growth hormone deficiency in prepubertal children: predictive markers of cardiovascular disease. *Horm Res Paediatr*. 2016;85(6):363e71.
46. Jorgensen JO, Vestergaard E, Gormsen L et al. Metabolic consequences of GH deficiency. *J Endocrinol Invest*. 2005;28(5 Suppl):47e51.
47. LeRoith D, Yakar S. Mechanisms of disease: metabolic effects of growth hormone and insulin-like growth factor 1. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2007 Mar;3(3):302e10.
48. Bramnert M, Segerlantz M, Laurila E et al. Growth hormone replacement therapy induces insulin resistance by activating the glucose-fatty acid cycle. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003 Apr; 88(4):1455e63.
49. Salomon F, Cuneo RC, Hesp R et al. The effects of treatment with recombinant human growth hormone on body composition and metabolism in adults with growth hormone deficiency. *N Engl J Med*. 1989 Dec 28;321(26):1797e803.
50. Appelman-Dijkstra NM, Claessen KM, Roelfsema F et al. Long-term effects of recombinant human GH replacement in adults with GH deficiency: a systematic review. *Eur J Endocrinol*. 2013 Jul; 169(1):R1e14.
51. Carroll PV, Drake WM, Maher KT et al. Comparison of continuation or cessation of growth hormone (GH) therapy on body composition and metabolic status in adolescents with severe GH deficiency at completion of linear growth. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004 Aug;89 (8):3890e5.
52. Salerno M, Esposito V, Farina V et al. Improvement of cardiac performance and cardiovascular risk factors in children with GH deficiency after two years of GH replacement therapy: an observational, open, prospective, case-control study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 Apr;91(4):1288e95.

53. Cirese A, Ciccio F, Amato MC et al. Reevaluation of the clinical and metabolic behavior of children with isolated growth hormone deficiency during GH treatment according to newly proposed note 39 of the Italian Medicines Agency (AIFA). *J Endocrinol Investig.* 2015 Dec;38(12):1301e7.
54. Ramistella V, Wasniewska M, Arasi S et al. Cross-sectional and prospective study of the effects of GH therapy on metabolic panel in children with GH deficiency. *Pediatr Med Chir.* 2014 Sep;36(5e6):104.
55. Metwalley KA, Farghaly HS, Abd El-Hafeez HA. Evaluation of left ventricular mass and function, lipid profile, and insulin resistance in Egyptian children with growth hormone deficiency: a single-center prospective case-control study. *Indian J Endocrinol Metab.* 2013 Sep;17(5):876e82.
56. Meazza C, Elsedfy HH, Pagani S et al. Metabolic parameters and adipokine profile in growth hormone deficient (GHD) children before and after 12-month GH treatment. *Horm Metab Res.* 2014 Mar;46(3):219e23.
57. Cirese A, Amato MC, Giordano C. Reduction in insulin sensitivity and inadequate beta-cell capacity to counteract the increase in insulin resistance in children with idiopathic growth hormone deficiency during 12 months of growth hormone treatment. *J Endocrinol Investig.* 2015 Mar;38(3):351e9.
58. Boot AM, Engels MA, Boerma GJ et al. Changes in bone mineral density, body composition, and lipid metabolism during growth hormone (GH) treatment in children with GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997 Aug;82(8):2423e8.
59. Kohno, H, Tanaka, T, Fujieda, K, Chihara, K, Seino, Y, Irie, M, Takano, K. Favorable impacts of growth hormone (GH) replacement therapy on atherogenic risks in Japanese children with GH deficiency, *Clin Pediatr Endocrinol.* 2012(21):15-20.
60. Capalbo D, Mattace RG, Esposito A et al. Cluster of cardiometabolic risk factors in children with GH deficiency: a prospective, case-control study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2014 Jun;80(6):856e62.
61. K.A.Metwalley, H.S. Farghaly, H.A. Abd El-Hafeez, Evaluation of left ventricular mass and function, lipid profile, and insulin resistance in Egyptian children with growth hormone deficiency: a single-center prospective case-control study, *Indian J. Endocrinol. Metab.* 17 (2013) 876–882.
62. Wollmann HA, Ranke MB. Metabolic effects of growth hormone in children. *Metabolism.* 1995 Oct;44(10 Suppl 4): 97e102.
63. Melmed S. Idiopathic adult growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013 Jun;98(6):2187e97.
64. Pasarica M, Zachwieja JJ, deJonge L et al. Effect of growth hormone on body composition and visceral adiposity in middle-aged men with visceral obesity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 Nov;92(11):4265e70.
65. Mokha JS, Srinivasan SR, Dasmahapatra P, Fernandez C, Chen W, Xu J et al. Utility of waist-to-height ratio in assessing the status of central obesity and related cardiometabolic risk profile among normal weight and overweight/obese children: the Bogalusa Heart Study. *BMC Pediatr.* 2010;10:73.
66. Beauregard C, Utz AL, Schaub AE 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 Jun;93(6):2063e71.
67. Reinehr T, Lindberg A, Koltowska-Haggstrom M et al. Is growth hormone treatment in children associated with weight gain? e Longitudinal analysis of KIGS data. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2014 Nov;81(5):721e6.
68. Gleeson H, Barreto ES, Salvatori R et al. Metabolic effects of growth hormone (GH) replacement in children and adolescents with severe isolated GH deficiency due to a GHRH receptor mutation. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2007 Apr;66(4):466e74.
69. Roth CL, Kratz M, Ralston MM et al. Changes in adipose-derived inflammatory cytokines and chemokines after successful lifestyle intervention in obese children. *Metabolism.* 2011 Apr;60(4):445e52.
70. Colao A, Di SC, Salerno et al. The cardiovascular risk of GH-deficient adolescents. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002 Aug; 87(8):3650e5.
71. McGrath S, Morris M, Bouloux PM. Growth hormone deficiency and atherosclerosis: is there a link? *Growth Horm IGF Res.* 1999 Apr;9(Suppl A):9e13.
72. Hoybye C, Christiansen JS. Growth hormone replacement in adults: current standards and new perspectives. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2015 Jan;29(1):115e23.
73. Hallengren E, Almgren P, Engstrom G et al. Fasting levels of high-sensitivity growth hormone predict cardiovascular morbidity and mortality: the Malmo diet and cancer study. *J Am Coll Cardiol.* 2014 Oct 7;64(14):1452e60.
74. Carel JC, Ecosse E, Landier F et al. Long-term mortality after recombinant growth hormone treatment for isolated growth hormone deficiency or childhood short stature: preliminary report of the French SAGhE study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 Feb;97(2):416e25.
75. Savendahl L, Maes M, Albertsson-Wikland K et al. Long-term mortality and causes of death in isolated GHD, ISS, and SGA patients treated with recombinant growth hormone during childhood in Belgium, The Netherlands, and Sweden: preliminary report of 3 countries participating in the EU SAGhE study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 Feb;97(2):E213e7.
76. Albertsson-Wikland K, Martensson A, Savendahl L et al. Mortality is not increased in rhGH-treated patients when adjusting for birth characteristics. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016 Feb 26;(2):539e51.
77. Mo D, Hardin DS, Erfurth EM et al. Adult mortality or morbidity is not increased in childhood-onset growth hormone deficient patients who received pediatric GH treatment: an analysis of the Hypopituitary Control and Complications Study (HypoCCS). *Pituitary.* 2014 Oct;17(5):477e85.
78. Davis PH, Dawson JD, Riley WA et al. Carotid intimal-medial thickness is related to cardiovascular risk factors measured from childhood through middle age: the Muscatine Study. *Circulation.* 2001 Dec 4;104(23):2815e9.
79. Reinehr T, Kiess W, de Sousa G et al. Intima media thickness in childhood obesity: relations to inflammatory marker, glucose metabolism, and blood pressure. *Metabolism.* 2006 Jan;55(1):113e8.
80. Colao A, Di SC, Spiezia S et al. Growth hormone treatment on atherosclerosis: results of a 5-year open, prospective, controlled study in male patients with severe growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 Sep;93(9): 3416e24.

81. Capalbo D, Mattace Raso G, Di Mase R et al. Cluster of cardiometabolic risk factors in children with GH deficiency: a prospective, case-control study. *Clin Endocrinol.* 2013;80:856-62.
82. Knop C, Wolters B, Lass N et al. Carotid intima-media thickness in children treated with growth hormone. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2015 Sep;28(9-10):985e91.