

Deficiencia de hormona del crecimiento en el adulto

Growth hormone deficiency in adults

Resumen: la hormona del crecimiento tiene funciones más allá de la que su nombre implica. En el adulto es una hormona importante en el metabolismo de lípidos y carbohidratos, cumple funciones vitales en estados de ayuno y juega un papel preponderante en el equilibrio energético del organismo. La deficiencia de hormona del crecimiento es una entidad bien reconocida en la edad pediátrica, con consecuencias bien establecidas y fácilmente identificables; en contraste, su deficiencia en la edad adulta es más difícil de establecer y puede obedecer a causas congénitas o adquiridas durante la infancia o a causas adquiridas en la edad adulta. En años recientes, así como ha ocurrido en diversos campos de la farmacología, se ha podido aislar y sintetizar una forma recombinante de la hormona del crecimiento humana, lo cual ha abierto la posibilidad de tratamiento para las personas con deficiencia de dicha hormona. Sin embargo, hay muchos interrogantes con respecto a la deficiencia de hormona del crecimiento en el adulto, entre ellos, el diagnóstico adecuado y los verdaderos beneficios y la seguridad del tratamiento con hormona del crecimiento humana recombinante. En este módulo se realiza un estado del arte acerca de la deficiencia de hormona del crecimiento en los adultos.

Palabras clave: hormona del crecimiento, adenohipófisis, factor I del crecimiento similar a la insulina, metabolismo.

Abstract: growth hormone has functions beyond those its name implies. During adulthood, it is an important hormone for lipid and carbohydrate metabolism, it has vital function in non-fasting states and it has a pivotal role in energetic balance of the body. Growth hormone deficiency is a well-known disease in childhood, with established and easily recognizable consequence. In contrast, adult growth hormone deficiency is more difficult to establish than pediatric ones and it can be related with genetic or acquired causes during childhood, it also can be related with acquired causes during adulthood. In recent years, similar to diverse fields of pharmacology, the isolation and synthesis of recombinant human growth hormone has been achieved, which has opened the door for treatment of affected patients. However, many questions remain regarding adult growth hormone deficiency, such as the accurate diagnosis, as well as the real benefits and safety of treatment with human growth hormone. In this review article, a state of art of adult growth hormone deficiency is presented.

Key words: growth hormone; pituitary gland, anterior; insulin-like growth factor I; metabolism.



La hormona del crecimiento tiene funciones más allá de la que su nombre implica. En el adulto es una hormona importante en el metabolismo de lípidos y carbohidratos, cumple funciones vitales para el funcionamiento normal del organismo en estados de ayuno y juega un papel preponderante en el equilibrio energético al estar relacionada con el metabolismo lipídico y proteico, así como con la homeostasis de la glucosa.

Aunque poco frecuente y difícil de establecer, la deficiencia de hormona del crecimiento también se presenta en el adulto, en cuyo caso puede obedecer a causas congénitas o adquiridas en la infancia o a causas adquiridas en la edad adulta. En este módulo se realiza un estado del arte acerca de la deficiencia de hormona del crecimiento en los adultos.

Fisiología de la hormona del crecimiento

La hormona del crecimiento (GH, del inglés *growth hormone*), hormona más abundante en la hipófisis del adulto [1], es una hormona peptídica de origen hipofisario producida en las células somatotropas. Estas células abarcan alrededor del 45% de la hipófisis anterior y se localizan predominantemente en las porciones laterales de la hipófisis anterior [2].

La liberación de la hormona del crecimiento es pulsátil, lo cual se logra mediante la interacción de la hormona liberadora de la hormona del crecimiento (GHRH, del inglés *growth hormone releasing hormone*), la somatostatina (a través de los receptores 2 y 5) y otros secretagogos. Aproximadamente dos tercios de la producción diaria de hormona del crecimiento se da durante la noche y su producción se activa por el inicio del sueño de onda lenta [3].

Los niveles más altos de hormona del crecimiento se logran en la pubertad, y alcanza niveles de hasta 1.800 mg/día; en contraste, en la edad adulta disminuye a niveles de entre 200 µg/día y 600 µg/día [4], y de allí en adelante, su secreción disminuye paulatinamente, en promedio 14% por década [5].

La secreción de hormona del crecimiento se puede alterar por muchos estímulos. El ejercicio físico, el estrés, los traumas, los estados de choque (hipovolémico, séptico) y la hipoglucemia incrementan los niveles [6, 7], al igual que la administración de algunos aminoácidos como la arginina y leucina. Por su parte, la depresión y la hiperglucemia aguda disminuyen los niveles de hormona del crecimiento [8].

Control neural de la secreción de la hormona del crecimiento

El control neural de la hormona del crecimiento se encuentra a cargo de la hormona liberadora de la hormona del crecimiento, la cual tiene su origen en el hipotálamo. Sin embargo, el 20% de los adenomas de páncreas y el 5% de los tumores neuroendocrinos muestran inmunorreactividad para la hormona liberadora de la hormona del crecimiento [9]. Esto fue importante desde el punto de vista histórico, pues la producción ectópica en los adenomas pancreáticos permitió la secuenciación del péptido [10-12].

La respuesta a la liberación de hormona del crecimiento por parte de la hormona liberadora de la hormona del crecimiento se aumenta en presencia de estrógenos, glucocorticoides o inanición; por su parte, los principales factores que se asocian con una menor respuesta a la hormona liberadora de la hormona del crecimiento son la somatostatina, la obesidad y la edad avanzada. Si bien la hormona liberadora de la hormona del crecimiento es el principal péptido involucrado en la liberación de hormona del crecimiento, se han descrito otras

sustancias conocidas como péptidos liberadores de hormona del crecimiento (GHRP, por su significado en inglés *growth hormone releasing peptide*) y entre los más importantes de origen no natural se encuentran el GHRP-6 y la hexarelin [13]; éstos actúan en un receptor distinto al de la hormona liberadora de la hormona del crecimiento y del cual la ghrelina es el ligando natural [14]. La ghrelina tiene un efecto modulador sobre la secreción de la hormona del crecimiento, ya que incrementa la cantidad liberada, por lo que tiene un efecto aditivo al de la hormona liberadora de la hormona del crecimiento [15].

Un concepto interesante en el control neural de la secreción de hormona del crecimiento es la retroalimentación negativa; el mayor inhibidor de la secreción de hormona del crecimiento es el factor I del crecimiento similar a la insulina (IGF-1, del inglés *insulin-like growth factor 1*), que suprime la respuesta a la hormona liberadora de la hormona del crecimiento, bloquea la liberación hormonal en la hipófisis y la expresión génica del gen que codifica para dicha hormona [13]. La hormona del crecimiento actúa como su propio inhibidor por un mecanismo dependiente de somatostatina mediante la estimulación de las células ubicadas en el núcleo paraventricular del hipotálamo [16]; estas células expresan receptores para hormona del crecimiento [17] y al ser estimuladas por ésta, liberan somatostatina a la eminencia media y bloquean directamente las células somatotropas hipofisarias, y bloquean de manera indirecta la producción de hormona del crecimiento mediante la inhibición de las células ubicadas en la eminencia media encargadas de la producción de hormona liberadora de la hormona del crecimiento, las cuales no expresan receptores para hormona del crecimiento. En la figura 1 se resumen los principales reguladores de la secreción de hormona de crecimiento.

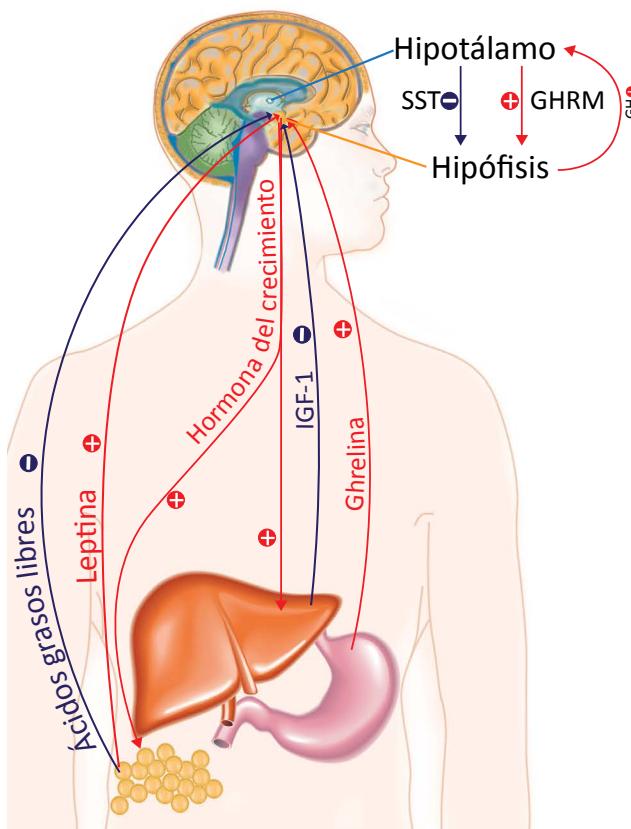


Figura 1. Regulación del eje hipotálamo-hipófisis-hormona del crecimiento. La hipófisis es estimulada positivamente por la hormona liberadora de hormona del crecimiento (GHRH); de igual forma, la leptina, la ghrelina y la hormona del crecimiento regulan positivamente la síntesis. En contraste, la somatostatina (SST) secretada por hipotálamo regula negativamente la secreción de hormona de crecimiento por parte de la hipófisis, como también lo hace el factor I del crecimiento similar a la insulina (IGF-1) y los ácidos grasos libres.

Existen múltiples regiones cerebrales ubicadas por fuera del hipotálamo que regulan la actividad de hormona liberadora de la hormona del crecimiento y que afectan la liberación de hormona del crecimiento. Por ejemplo, los núcleos de la amígdala tienen efectos tanto estimulatorios como inhibitorios en la liberación de hormona liberadora de la hormona del crecimiento; así mismo, vías originadas en los núcleos del rafe (serotonina) y en el tracto solitario (estímulo adrenérgico), regulan la secreción de hormona del crecimiento. Tanto las células productoras de hormona liberadora de la hormona del crecimiento y las de somatostatina expresan receptores para múltiples neurotransmisores, uno de ellos, importante desde el punto de vista clínico, es el receptor α_2 adrenérgico, el cual al ser estimulado (por ejemplo, con clonidina) produce liberación de hormona del crecimiento. De igual forma, existe evidencia sobre la implicación de otros receptores, como los receptores β adrenérgico y muscarínico M1 [18], al igual que de péptidos como la galanina, el neuropéptido Y, la hormona liberadora de corticotropina, la calcitonina, la oxitocina, la nerotensina, el péptido intestinal vasoactivo, la oxitocina y la hormona liberadora de tirotropina.

Acciones de la hormona del crecimiento en el adulto

Las funciones de la hormona del crecimiento se extienden más allá de las que se infiere de su nombre. Desde el punto de vista evolutivo, la hormona del crecimiento funciona como un interruptor que permite que en momentos de abundancia de alimentos se favorezca la retención de nitrógeno y que en tiempos de escasez se dé paso al uso de carbohidratos y proteínas a los lípidos como fuente energética [19]; así pues, la hormona del crecimiento es una de las principales hormonas metabólicas del adulto, ya que cumple funciones en la homeostasis de la glucosa y en el metabolismo lipídico y proteico.

Por otra parte, la hormona del crecimiento estimula la producción hepática de IGF-1, la cual depende del consumo de nutrientes y de niveles elevados de insulina en el sistema porta [20]. El IGF-1 es responsable del efecto anabólico de la hormona del crecimiento [21]; de hecho, no se ha podido demostrar que la hormona del crecimiento tenga un efecto independiente en la hiperinsulinemia [22].

Durante situaciones de ayuno, el efecto dominante de la hormona del crecimiento en el metabolismo lipídico es la lipólisis y la oxidación lipídica, lo cual promueve un incremento en los ácidos grasos circulantes provenientes del tejido adiposo subcutáneo y muy probablemente también del visceral [23, 24]. El efecto lipolítico de la hormona del crecimiento es mediado en parte por la lipasa sensible a hormonas [25], pero también existe evidencia de una acción directa sobre la supresión de la lipoproteína lipasa [26] y una acción mediada por el IGF-1 de bloqueo en la conversión de cortisol a cortisol en el tejido adiposo abdominal, lo cual sería un factor protector contra la obesidad centrípeta [27]. Todos estos efectos hacen que en estado de ayuno se favorezca el metabolismo de lípidos sobre el de proteínas y carbohidratos, de forma que se evita la pérdida de masa muscular.

La hormona del crecimiento también cumple funciones importantes en el metabolismo de las lipoproteínas, especialmente de las lipoproteínas de baja densidad (LDL, del inglés *low density lipoprotein*), ya que incrementa los receptores hepáticos de LDL y así disminuye los niveles circulantes [28], de allí que la deficiencia de hormona del crecimiento se relacione con un incremento en el colesterol LDL y con una mayor mortalidad cardiovascular [29, 30].

En el metabolismo de la glucosa, la hormona del crecimiento disminuye la captación muscular y la oxidación de este carbohidrato, lo que incrementa la utilización de la glucosa no

oxidada [31]. Adicionalmente, existe evidencia que sugiere que la hormona del crecimiento estimula la gluconeogénesis, tanto hepática como renal [32, 33].

Las acciones de la hormona del crecimiento sobre el metabolismo proteico no están claramente dilucidadas y se creen difieren de manera aguda y crónica, así como en estado basal y bajo estrés. Al parecer, los efectos agudos de la hormona del crecimiento sobre el metabolismo proteico son marginales o inexistentes [34, 35], mientras que la administración prolongada de hormona del crecimiento parece tener un efecto estimulante en la síntesis de proteína muscular [36, 37]. Es más importante el papel de la hormona del crecimiento en situaciones de estrés, como la inanición o el ejercicio, que en estado basal.

La única hormona anabólica que se incrementa durante el ayuno es la hormona del crecimiento, todas las otras hormonas (glucagón, epinefrina y cortisol) que se elevan en esta situación son catabólicas. Esto es importante, debido a que el ser humano almacena alrededor de 1.500 cal en forma de glucógeno, 25.000 kcal en forma de proteína muscular y 125.000 cal en forma de triacilglicerol en el tejido adiposo [38] y como se mencionó, la hormona del crecimiento favorece la obtención de energía proveniente de los ácidos grasos, de forma que previene la pérdida de masa muscular. Durante el ejercicio se incrementan los niveles de hormona del crecimiento y parece que ello depende en parte de la temperatura corporal [39]; el mayor efecto metabólico que tiene la hormona del crecimiento durante el ejercicio moderado pareciera ser el estímulo de la lipólisis [40].

Durante la enfermedad, la acción de la hormona del crecimiento depende del contexto clínico del paciente, así como de la cronicidad. En el paciente crítico, durante la fase aguda de la enfermedad se amplifica la liberación de hormona del crecimiento y cuando dicha hormona se utiliza como parte del tratamiento, incrementa la lipólisis, la resistencia a la insulina y la hiperglicemia, lo cual está relacionado con un incremento en la mortalidad [41], mientras que su uso en enfermedades catabólicas como el síndrome de desgaste asociado a infección por el virus de la inmunodeficiencia humana induce el incremento de la masa muscular [42].

Así pues, la hormona del crecimiento es fundamental en el metabolismo de lípidos, proteínas y glucosa, lo cual es de especial importancia en los estados de ayuno, ejercicio y enfermedad, y para mantener la masa magra corporal.

Deficiencia de hormona del crecimiento en el adulto

La deficiencia de hormona del crecimiento en el adulto es de difícil diagnóstico y al parecer esta alteración es poco frecuente. La verdadera incidencia de la deficiencia de hormona del crecimiento en los adultos es difícil de establecer, especialmente por la disparidad que existe con respecto al diagnóstico en los distintos estudios realizados; se calcula que la incidencia se encuentra alrededor de 1 por cada 10.000 adultos [43]. A continuación, se describen los principales aspectos relacionados con la deficiencia de hormona del crecimiento en el adulto, tales como sus causas, consecuencias, diagnóstico y tratamiento.

Causas

Los adultos con deficiencia de hormona del crecimiento se pueden dividir en aquellos con deficiencia desde la edad pediátrica, en aquellos que la adquieren, por ejemplo, debido a lesiones estructurales, traumas, cirugías o radioterapia, entre otras, y en aquellos que tienen una forma idiopática de la deficiencia (ver [tabla 1](#)) [44]. En general, las causas de deficiencia

Tabla 1. Causas de deficiencia de hormona del crecimiento. Adaptado de Molitch y colaboradores [44]

Congénitas	Genéticas:
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Defectos en factores de transcripción (PIT-1, PROP-1, LHX3/4, HESX-1, PITX-2) ▪ Defectos en el gen de la hormona liberadora de hormona del crecimiento ▪ Defectos en genes de secretagogos de la hormona del crecimiento ▪ Defectos en el gen del receptor de la hormona del crecimiento
	Relacionadas con defectos estructurales cerebrales:
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Agenesia del cuerpo calloso ▪ Displasia septo óptica ▪ Síndrome de la silla vacía ▪ Holoprosencéfalia ▪ Encefalocele ▪ Hidrocefalia ▪ Quiste aracnoideo
	Relacionadas con defectos de la línea media facial:
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Síndrome del incisivo central solitario ▪ Paladar hendido
	Trauma
	Infección del sistema nervioso central
Adquiridas	Tumores hipotalámicos o hipofisarios:
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Adenoma hipofisario ▪ Craneofaringioma ▪ Quiste de Rathke ▪ Glioma o astrocitoma ▪ Germínoma ▪ Metástasis
	Enfermedades granulomatosas o infiltrativas:
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Histiocitosis de células de Langerhans ▪ Sarcoidosis ▪ Tubercolosis ▪ Hipofisitis
	Radioterapia
	Cirugía hipofisaria o hipotalámica
	Infartos:
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Espontáneos ▪ Síndrome de Sheehan
	Idiopática

Tabla 2. Distribución por frecuencias de las principales causas de deficiencia de hormona del crecimiento. Adaptado de Stochholm y colaboradores [43]

Etiología	Frecuencia
Adenomas hipofisarios	49%
Craneofaringiomas	8%
Idiopática	5%
Tumores benignos	5%
Tumores malignos	3%
Quistes	2%
Hipopituitarismo posoperatorio	2%
Apoplejía hipofisaria	2%
Radioterapia	1%
Síndrome de la silla vacía	1%

de hormona del crecimiento no difieren mucho de las causas que producen deficiencias de otras hormonas hipofisarias.

Existen múltiples causas de deficiencia de la hormona del crecimiento relacionadas con mutaciones, desórdenes mendelianos, cambios anatómicos congénitos, anomalías hipotalámicas o del tallo hipofisario. Todas ellas causan deficiencia desde la infancia y no son el tema de discusión de esta revisión.

La causa más común de deficiencia de hormona del crecimiento en el adulto es el adenoma pituitario (49%), seguido por craneofaringioma (8%) y otros tumores benignos; en la tabla 2 se muestra la distribución de acuerdo con la etiología reportada en un trabajo reciente realizado en Dinamarca [43]. El tamaño del adenoma es un factor importante, pues los pacientes con macroadenomas tienen entre 30% y 60% de probabilidad de tener por lo menos un déficit hormonal de la hipófisis anterior [45]; de igual manera, hay aproximadamente un 50% de probabilidad de que un paciente curse con hipopituitarismo 10 años después de recibir radioterapia convencional [46].

Estudios recientes muestran que tanto después de trauma encefalocraneano como de hemorragia subaracnoidal, la prevalencia del hipopituitarismo es alta (27,5% y 47%, respectivamente) y de estos pacientes, el 12,4% y 26% desarrollan deficiencia de hormona del crecimiento [47]. Debido a la alta frecuencia con la que se presentan pacientes con trauma encefalocraneano en nuestro medio, es probable que ésta sea una causa más importante no diagnosticada de deficiencia de hormona del crecimiento.

Finalmente, una causa fisiológica de disminución en los niveles de hormona del crecimiento es el envejecimiento. En las

personas ancianas se presenta una disminución en la concentración, la amplitud y la duración en los pulsos sin cambios en la frecuencia de los mismos [48], esto se acompaña de una disminución en los niveles de IGF-1, pero sin cambios en la sensibilidad periférica a la hormona del crecimiento [49].

Consecuencias y manifestaciones clínicas

Los pacientes con hipopituitarismo presentan un incremento en la mortalidad cardiovascular, que ésta se relacione con la deficiencia de hormona del crecimiento es una cuestión que no tiene una respuesta definitiva. Como se mencionó, la hormona del crecimiento y el IGF-1 son importantes en el metabolismo de lípidos y lipoproteínas, y su deficiencia favorece un perfil lipídico con niveles de colesterol total y LDL altos y colesterol HDL bajo [50], lo cual contribuye a la aparición de ateroesclerosis y se relacionan con un mayor riesgo de muerte de origen cardiovascular.

Debido al rol de la hormona del crecimiento en el metabolismo de lípidos y proteínas, los pacientes con deficiencia de hormona del crecimiento presentan alteraciones en la composición corporal; por ejemplo, incrementa el tejido adiposo, especialmente en las regiones abdominal y visceral, mientras que disminuye el tejido muscular, lo cual se acompaña de una disminución en la fuerza muscular; adicionalmente, los pacientes presentan disminución en la masa ósea [51] que, en conjunto con la disminución en la fuerza muscular, favorece las caídas y las fracturas [52].

La hipoglicemia de ayuno es un síntoma frecuente en los niños con deficiencia de hormona del crecimiento; sin embargo, en los adultos se puede acompañar de intolerancia a los carbohidratos e hiperinsulinemia [53] y pareciera ser que el tiempo de duración de la deficiencia es uno de los predictores más importantes para que se presente dicha alteración [54].

Adicionalmente, la deficiencia de hormona del crecimiento produce una disminución en la calidad de vida, efecto que ha sido evaluado de diferentes maneras y poblaciones tanto en personas por lo demás sanas como en aquellas que padecen diferentes enfermedades crónicas; de igual forma, en estos pacientes se han documentado alteraciones cognitivas [55, 56].

También se han informado otras alteraciones en el contexto de la deficiencia, como disfunción endotelial [57], probablemente relacionada con una disminución en la producción de óxido nítrico [58] o con algunas sustancias inflamatorias como la interleuquina 6 o el YKL-40 (glicoproteína 39 del cartílago humano) [59]. De igual forma, se han descrito anomalías en la cascada de la coagulación, entre ellas el incremento en factores procoagulantes [60].

Con el esclarecimiento de las múltiples funciones de la hormona del crecimiento, es posible que en el futuro se encuentren más alteraciones por su deficiencia; sin embargo, la coexistencia con otros déficits hormonales en la mayoría de estos pacientes dificulta el establecimiento de una relación de causalidad.

Diagnóstico

La primera pregunta que se debe responder el médico es en quién se debe sospechar una deficiencia de hormona del crecimiento. Clínicamente es difícil de establecer el diagnóstico, ya que muchas de las manifestaciones clínicas de la deficiencia de hormona del crecimiento las comparten otras alteraciones de la hipófisis anterior, como el hipogonadismo y el hipotiroidismo.

Como se mencionó, una de las principales manifestaciones clínicas es la acumulación de grasa en la región abdominal, pero la obesidad se acompaña de una respuesta anormal de la hormona del crecimiento a los estímulos, sin que exista una verdadera deficiencia [61], la cual generalmente cursa con niveles de IGF-1 normales. La recomendación es que se busque déficit de la hormona del crecimiento en aquellos pacientes adultos con enfermedad hipofisaria, hipotalámica, antecedente de cirugía, irradiación de del trauma encefalocraneano o evidencia de otro déficit hormonal hipofisario. Antes de considerar la evaluación, los pacientes deben estar bien suplementados de los otros déficits; en el caso de las personas con alteración de tres o más ejes de la hipófisis anterior, la evaluación para deficiencia de hormona de crecimiento es opcional [44].

Debido a que la secreción de hormona del crecimiento es episódica, la prueba ideal debería incluir múltiples muestras durante el día, per técnicamente es muy difícil realizar en la práctica clínica; a su vez, la medición de hormona del crecimiento en orina de 24 horas, aunque tiene una buena sensibilidad (90%), es poco específica en las personas mayores de 60 años (36%) [62]. Por lo anterior, las pruebas utilizadas hoy día se basan en estimular la liberación de hormona del crecimiento, e idealmente se deben realizar dos pruebas antes de poder hacer el diagnóstico [44].

Un tema de gran debate es el uso de IGF-1 y sus proteínas transportadoras (especialmente la IGFBP-3) para el diagnóstico de deficiencia de hormona del crecimiento. Se acepta que un valor por debajo de dos desviaciones estándar del esperado para el sexo y la edad es altamente sugestivo de una deficiencia de hormona del crecimiento [62-64]. No obstante, los valores normales no excluyen la enfermedad; por ejemplo, se han observado niveles normales de IGF-1 en el 37% al 70% de los pacientes con deficiencia de hormona del crecimiento [65], lo cual está altamente influenciado por la edad, de forma que los niveles más bajos se observan en las personas más jóvenes [66], como también está influenciado por el tiempo de duración del déficit, pues las personas con deficiencia desde la infancia tienen valores más bajos [66]. En un estudio realizado por Hartman y colaboradores, la presencia de tres o más ejes hipofisarios alterados o un valor de IGF-1 menor que 84 µg/L predicen con una certeza del 95% la deficiencia de hormona del crecimiento [64].

■ Pruebas dinámicas

Las pruebas dinámicas continúan siendo las recomendadas para el diagnóstico de la deficiencia de hormona del crecimiento [44]; a continuación, se describen las más importantes.

Prueba de tolerancia a la insulina

La prueba de tolerancia a la insulina se considera el estándar de oro para el diagnóstico de la deficiencia de hormona del crecimiento; se basa en el potente estímulo generado por la hipoglucemia para la liberación de diferentes hormonas hipofisarias. La prueba consiste en la administración de 0,15 unidades/kg de peso de insulina intravenosa, con la subsecuente medición de hormona del crecimiento cada 15 a 30 minutos durante dos horas. Cuando se logra una concentración de glucosa menor que 40 mg/dL, un valor inferior a 5 ng/mL de hormona del crecimiento sugiere la condición, y valores inferiores a 3 ng/mL confirman el diagnóstico. Se debe tener en cuenta que estos valores se establecieron con la medición de la hormona por medio de radio inmunoanálisis (RIA) [67]. No obstante, en un estudio realizado por Biller y colaboradores, en el cual se compararon diferentes pruebas para el

diagnóstico de deficiencia de hormona del crecimiento, se observó que para la prueba de tolerancia a la insulina, cuando se utiliza un método de inmunoquimioluminisencia (técnica utilizada por la mayoría de los laboratorios hoy en día) para medir la concentración de la hormona un valor inferior a 5,1 µg/L tiene una sensibilidad del 96% y una especificidad del 92% para el diagnóstico de deficiencia de hormona del crecimiento[68].

Se recomienda que la prueba se realice con el paciente hospitalizado y en una unidad con capacidad para la monitorización del mismo; además, está contraindicada en personas con antecedente de convulsiones o de enfermedad coronaria y no se recomienda realizarla en personas de edad avanzada, aunque en una publicación reciente en la que se evaluó la seguridad de la prueba en pacientes con sospecha de insuficiencia adrenal, ninguna de las personas mayores de 65 años presentó evento adverso alguno [69].

Prueba con hormona liberadora de la hormona del crecimiento más arginina

Se conoce como la prueba combinada. Aprovecha la inhibición que produce la arginina sobre el tono de somatostatina, potenciando la liberación de la hormona del crecimiento mediada por la hormona liberadora de la hormona del crecimiento. La prueba consiste en la infusión de 0,5 g/kg de peso de arginina acompañada de un bolo de 1 µg/kg de peso de hormona liberadora de la hormona del crecimiento y se toman muestras para hormona del crecimiento cada 15 a 30 minutos durante dos horas.

El punto de corte es controversial. Algunos autores recomiendan un punto de corte basado en el índice de masa corporal; así pues, para personas con índice de masa corporal inferior que 25 kg/m² se sugiere un valor menor que 11,5 µg/L, para aquellas con un índice de masa corporal entre 25 kg/m² y 30 kg/m², se sugiere un valor inferior a 8,0 µg/L y para personas con un índice de masa corporal mayor que 30 kg/m² un valor inferior a 4,2 µg/L [70]. En el estudio mencionado previamente de Biller y colaboradores, un valor inferior a 4,1 µg/L mostró una sensibilidad del 95% con una especificidad del 91% para el diagnóstico de deficiencia de hormona de crecimiento [68].

Se debe tener presente que la prueba está contraindicada en personas con insuficiencia renal debido al riesgo de hiperkalemia severa relacionada con la infusión de arginina [71], por lo que hay que monitorizar los niveles de potasio cuatro horas después de la infusión [72].

En ocasiones, la interpretación de la prueba es difícil en el contexto de un daño hipotalámico, pues el estímulo con hormona liberadora de la hormona del crecimiento puede occasionar liberación de hormona del crecimiento si no existe daño hipofisario; además, en los pacientes con hipopituitarismo por radioterapia, el daño hipotalámico antecede al hipofisario y se debería considerar otra prueba en los primeros 5 a 10 años luego de la terapia [73].

Por otra parte, a la prueba combinada se le han realizado diferentes modificaciones como la adición de distintos secretagogos para potencializar el estímulo, entre estos se incluyen el GHRP-2, GHRP-6 y la hexarelin.

Prueba de estímulo con glucagón

El uso de esta prueba está recomendada por las guías cuando es difícil de conseguir la hormona liberadora de la hormona del crecimiento y el paciente tiene alguna contraindicación para la prueba de tolerancia a la insulina [44]. La prueba de estímulo con glucagón consiste

en la administración de 1 mg (1,5 mg en pacientes de más de 90 kg) por vía intramuscular de glucagón, con la subsecuente toma de muestras para hormona del crecimiento después de 90 minutos de aplicado el glucagón y cada 30 minutos durante cuatro horas. Un valor menor que 2,5 µg/L tiene una sensibilidad del 95% para hacer el diagnóstico [74] y en algunos estudios un valor menor que 3,0 µg/L ha demostrado una sensibilidad entre 97% y 100%, y una especificidad de entre 88% y 100% [75, 76].

En general, la prueba es bien tolerada y los efectos adversos más frecuentes son gastrointestinales. Adicionalmente, se debe tener en cuenta que esta prueba se afecta más que las otras con la edad del paciente y la obesidad, y no existen valores estandarizados en estas condiciones.

Otras pruebas dinámicas

Existen pruebas con otros secretagogos, como el uso de solo arginina, clonidina o L-dopa; sin embargo, son de poca utilidad en la población adulta, debido a su bajo rendimiento diagnóstico.

Tratamiento

Previamente se discutieron los efectos que tiene la deficiencia de hormona del crecimiento en los adultos, ¿pero cuántos pacientes mejoran con el tratamiento y en cuántos se revierten las consecuencias de la deficiencia?

En el año 1997, la Administración de alimentos y medicamentos de los Estados Unidos (FDA, del inglés *Food and Drug Administration*) aprobó el tratamiento con hormona del crecimiento en los adultos. Desde entonces, se han publicado numerosos estudios que muestran los beneficios del tratamiento con hormona del crecimiento humana recombinante en los adultos. El efecto más importante documentado en los adultos tratados es la reducción de la grasa visceral y corporal, efecto que se mantiene durante el tiempo que dure el tratamiento; además, la reducción en la grasa se acompaña de un incremento en la masa muscular [77]. El reemplazo con hormona del crecimiento humana recombinante se relaciona con un incremento en la masa ósea de aproximadamente 10% después de 24 meses de tratamiento, efecto que es más notorio en el hueso trabecular [78-80]; sin embargo, no existen estudios que hayan evaluado el impacto en el riesgo de fractura en estos pacientes.

Como se mencionó, el hipopituitarismo incrementa el riesgo de morbilidad y mortalidad cardiovascular, pero su relación con la hormona del crecimiento, aunque plausible, es difícil de establecer. Existe poca evidencia del impacto que puede tener el tratamiento con hormona del crecimiento en la mortalidad cardiovascular; aunque algunos estudios retrospectivos sugieren un efecto benéfico, este también se podría explicar por los cambios terapéuticos con respecto a los factores de riesgo cardiovascular [81]. Por otra parte, el tratamiento con hormona del crecimiento humana recombinante reduce los niveles de colesterol LDL y de apoproteína B, mientras que incrementa los niveles de colesterol HDL [82].

Con respecto a la calidad de vida, el tratamiento con hormona del crecimiento mejora especialmente la vitalidad y energía. Esta mejoría es independiente de los niveles de IGF-1 [83] o de la causa de la deficiencia [84, 85], y depende más de la percepción del paciente antes del tratamiento [86]. Gran parte de la mejoría en la calidad de vida ocurre en los primeros meses del tratamiento, así que si un paciente no responde en los primeros tres a seis meses, es poco probable que lo haga de allí en adelante [83, 87].

Inicialmente, la dosis utilizada en adultos de hormona del crecimiento humana recombinante se extrapolió de la experiencia en niños utilizando esquemas de dosis variables de acuerdo con el peso; sin embargo, estos esquemas no fueron más eficaces que los esquemas de dosis fijas y se presentaban más efectos adversos, especialmente edemas y rash [88]. La recomendación actual es utilizar esquemas de dosis fijas, los cuales se deben ajustar de acuerdo con la edad de los pacientes y los niveles de IGF-1. En pacientes mayores de 60 años, se recomienda comenzar con dosis entre 100 µg/día y 200 µg/día; en pacientes más jóvenes se recomienda comenzar con dosis de entre 400 µg/día y 500 µg/día, y titular la dosis para buscar un nivel de IGF-1 en la mitad superior del valor de referencia para la edad y sexo. Se debe ajustar la dosis cada uno a dos meses hasta lograr los niveles de IGF-1 deseados; después de lograrlos, se puede realizar seguimiento al paciente cada tres a seis meses [44].

Entre los efectos adversos de la administración de hormona del crecimiento humana recombinante, se destaca que puede alterar otros ejes hipofisarios, puede disminuir los niveles de tiroxina libre (T_4) [89] y puede revertir la conversión de cortisona a cortisol que se presenta en los pacientes con deficiencia de hormona del crecimiento, desenmascarando así una insuficiencia adrenal [90]. Por lo anterior, se debe prestar especial cuidado a los niveles de T_4 y evaluar en búsqueda de insuficiencia adrenal de origen central en quien se sospeche esta entidad.

Por otra parte, el impacto que tiene la terapia en el metabolismo de carbohidratos es importante. Se ha demostrado una disminución en la sensibilidad a la insulina, de carácter transitorio [91], y no se ha demostrado un incremento en la incidencia de diabetes [92].

El tratamiento con hormona del crecimiento humana recombinante está contraindicado en pacientes con alguna malignidad activa por el posible riesgo no demostrado que el IGF-1 pudiera contribuir a la aparición o crecimiento de neoplasias. No obstante, la gran mayoría de estudios evidencian que el tratamiento no se relaciona con un exceso de riesgo en la aparición de malignidades [93-96].

Si el paciente tiene una respuesta adecuada al remplazo con hormona del crecimiento humana recombinante, no se requiere suspender el tratamiento, aunque aún no se ha dado respuesta a la pregunta de hasta cuándo debe continuar el tratamiento. En la tabla 3 se incluyen algunas recomendaciones para el seguimiento de los pacientes en tratamiento con hormona del crecimiento humana recombinante.

Tabla 3. Seguimiento de los pacientes en tratamiento con hormona del crecimiento humana recombinante.
Adaptado de Ho y colaboradores [97]

Parámetro	Frecuencia de evaluación
Peso, talla, IMC, presión arterial y circunferencia abdominal	En cada visita
Densitometría ósea	Al inicio y cada dos años
Niveles de IGF-1	seis semanas después de cambio de dosis y semestral cuando este estable
Perfil lipídico	Anual
Glicemia en ayunas	Anual
Calidad de vida	En cada visita

Convenciones: IMC, índice de masa corporal; IGF-1, factor 1 del crecimiento similar a la insulina

Conclusiones

La hormona de crecimiento es ampliamente regulada por la hipófisis y su acción va más allá del simple crecimiento lineal. Sus implicaciones en el control metabólico son amplias y a pesar de la amplia representación que tiene los somatotropos en la hipófisis, la deficiencia de esta hormona es poco frecuente.

Se debe sospechar y buscar activamente la deficiencia de hormona de crecimiento en pacientes adultos que requirieron reemplazo con dicha hormona durante la infancia, al igual que en aquellos con lesiones hipofisarias o en aquellos sometidos a cirugía o radioterapia que involucre la silla turca. De igual forma, el grupo de personas con antecedente de trauma encefalocraneano es otro grupo de primordial importancia, ya que la frecuencia de deficiencia de hormona del crecimiento probablemente sea más alta de la que se cree. Finalmente, se deben evaluar las personas que padecen de enfermedades sistémicas que puedan afectar la hipófisis, entre ellas enfermedades granulomatosas y algunas malignidades, especialmente linfomas y leucemias.

En este sentido, el diagnóstico de esta deficiencia supone un reto para el personal médico y siempre se deben realizar dos pruebas antes de establecer el diagnóstico, excepto en aquellos pacientes con alteración de múltiples ejes hipofisarios, como usualmente ocurre en el contexto de una lesión selar o el antecedente de cirugía o radioterapia.

Si bien la suplencia con hormonas de crecimiento está aprobada para los pacientes adultos desde el año 1997, los beneficios en desenlaces clínicamente importantes como el impacto en el metabolismo óseo y en la salud cardiovascular no han sido demostrados de manera adecuada y sistemática, y aquellos relacionados con la calidad de vida son difíciles de medir y reproducir. No obstante, el tratamiento con hormona de crecimiento humana recombinante marcó un hito en el tratamiento de algunas condiciones en la endocrinología pediátrica y es relativamente seguro en los pacientes adultos.

Para finalizar, el médico que se enfrente a pacientes con una posible deficiencia de hormona de crecimiento debe tener un alto nivel de sospecha, especialmente si el paciente es un adulto, y debe de tener en cuenta la probabilidad pre prueba antes de embarcarse en pruebas dinámicas; además, debe ser crítico al momento de tomar la decisión de realizar el reemplazo y valorar con especial cuidado los posibles beneficios que ofrece la terapia en el contexto individual del paciente.

Bibliografía

1. Ho KK, O'Sullivan AJ, Hoffman DM. Metabolic actions of growth hormone in man. *Endocr J* 1996; 43 Suppl: S57-63.
2. Frohman LA, Burek L, Stachura MA. Characterization of growth hormone of different molecular weights in rat, dog and human pituitaries. *Endocrinology* 1972; 91: 262-269.
3. Van Cauter E, Plat L, Copinschi G. Interrelations between sleep and the somatotropic axis. *Sleep* 1998; 21: 553-566.
4. Giustina A, Veldhuis JD. Pathophysiology of the neuroregulation of growth hormone secretion in experimental animals and the human. *Endocr Rev* 1998; 19: 717-797.
5. Lanfranco F, Gianotti L, Giordano R, Pellegrino M, Maccario M, Arvat E. Ageing, growth hormone and physical performance. *J Endocrinol Invest* 2003; 26: 861-872.
6. Ho KY, Veldhuis JD, Johnson ML, Furlanetto R, Evans WS, Alberti KG, et al. Fasting enhances growth hormone secretion and amplifies the complex rhythms of growth hormone secretion in man. *J Clin Invest* 1988; 81: 968-975.
7. Vigas M, Malatinsky J, Nemeth S, Jurcovicova J. Al-

- pha-adrenergic control of growth hormone release during surgical stress in man. *Metabolism* 1977; 26: 399-402.
8. Sachar EJ, Frantz AG, Altman N, Sassin J. Growth hormone and prolactin in unipolar and bipolar depressed patients: responses to hypoglycemia and L-dopa. *Am J Psychiatry* 1973; 130: 1362-1367.
 9. Dayal Y, Lin HD, Tallberg K, Reichlin S, DeLellis RA, Wolfe HJ. Immunocytochemical demonstration of growth hormone-releasing factor in gastrointestinal and pancreatic endocrine tumors. *Am J Clin Pathol* 1986; 85: 13-20.
 10. Frohman LA, Szabo M, Berelowitz M, Stachura ME. Partial purification and characterization of a peptide with growth hormone-releasing activity from extrapituitary tumors in patients with acromegaly. *J Clin Invest* 1980; 65: 43-54.
 11. Guillemin R, Brazeau P, Bohlen P, Esch F, Ling N, Wehrenberg WB. Growth hormone-releasing factor from a human pancreatic tumor that caused acromegaly. *Science* 1982; 218: 585-587.
 12. Mayo KE, Vale W, Rivier J, Rosenfeld MG, Evans RM. Expression-cloning and sequence of a cDNA encoding human growth hormone-releasing factor. *Nature* 1983; 306: 86-88.
 13. Muller EE, Locatelli V, Cocchi D. Neuroendocrine control of growth hormone secretion. *Physiol Rev* 1999; 79: 511-607.
 14. Smith RG, Feighner S, Prendergast K, Guan X, Howard A. A new orphan receptor involved in pulsatile growth hormone release. *Trends Endocrinol Metab* 1999; 10: 128-135.
 15. Arvat E, Maccario M, Di Vito L, Broglia F, Beno A, Gottero C, et al. Endocrine activities of ghrelin, a natural growth hormone secretagogue (GHS), in humans: comparison and interactions with hexarelin, a nonnatural peptidyl GHS, and GH-releasing hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1169-1174.
 16. Ross RJ, Tsagarakis S, Grossman A, Nhungafoong L, Touzel RJ, Rees LH, et al. GH feedback occurs through modulation of hypothalamic somatostatin under cholinergic control: studies with pyridostigmine and GHRH. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1987; 77: 727-733.
 17. Zheng H, Bailey A, Jiang MH, Honda K, Chen HY, Trumbauer ME, et al. Somatostatin receptor subtype 2 knockout mice are refractory to growth hormone-negative feedback on arcuate neurons. *Mol Endocrinol* 1997; 11: 1709-1717.
 18. Muller EE. Cholinergic function and neural control of GH secretion. A critical re-appraisal. *Eur J Endocrinol* 1997; 137: 338-342.
 19. Moller N, Jorgensen JO. Effects of growth hormone on glucose, lipid, and protein metabolism in human subjects. *Endocr Rev* 2009; 30: 152-177.
 20. Wurzburger MI, Prelevic GM, Sonksen PH, Balint-Peric LA, Wheeler M. The effect of recombinant human growth hormone on regulation of growth hormone secretion and blood glucose in insulin-dependent diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77: 267-272.
 21. Clemmons DR, Underwood LE. Nutritional regulation of IGF-I and IGF binding proteins. *Annu Rev Nutr* 1991; 11: 393-412.
 22. Giannoulis MG, Jackson N, Shojaee-Moradie F, Nair KS, Sonksen PH, Martin FC, et al. The effects of growth hormone and/or testosterone on whole body protein kinetics and skeletal muscle gene expression in healthy elderly men: a randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 3066-3074.
 23. Attallah H, Friedlander AL, Nino-Murcia M, Hoffman AR. Effects of growth hormone and pioglitazone in viscerally obese adults with impaired glucose tolerance: a factorial clinical trial. *PLoS Clin Trials* 2007; 2: e21.
 24. Gravholt CH, Schmitz O, Simonsen L, Bulow J, Christiansen JS, Moller N. Effects of a physiological GH pulse on interstitial glycerol in abdominal and femoral adipose tissue. *Am J Physiol* 1999; 277: E848-854.
 25. Beauville M, Harant I, Crampes F, Riviere D, Tauber MT, Tauber JP, et al. Effect of long-term rhGH administration in GH-deficient adults on fat cell epinephrine response. *Am J Physiol* 1992; 263: E467-472.
 26. Richelsen B, Pedersen SB, Kristensen K, Borglum JD, Norrelund H, Christiansen JS, et al. Regulation of lipoprotein lipase and hormone-sensitive lipase activity and gene expression in adipose and muscle tissue by growth hormone treatment during weight loss in obese patients. *Metabolism* 2000; 49: 906-911.
 27. Paulsen SK, Pedersen SB, Jorgensen JO, Fisker S, Christiansen JS, Flyvbjerg A, et al. Growth hormone (GH) substitution in GH-deficient patients inhibits 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 messenger ribonucleic acid expression in adipose tissue. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 1093-1098.
 28. Rudling M, Norstedt G, Olivecrona H, Reihner E, Gustafsson JA, Angelin B. Importance of growth hormone for the induction of hepatic low density lipoprotein receptors. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1992; 89: 6983-6987.
 29. Bengtsson BA. Untreated growth hormone deficiency explains premature mortality in patients with hypopituitarism. *Growth Horm IGF Res* 1998; 8 Suppl A: 77-80.
 30. Tomlinson JW, Holden N, Hills RK, Wheatley K, Clayton RN, Bates AS, et al. Association between premature mortality and hypopituitarism. West Midlands Prospective Hypopituitary Study Group. *Lancet* 2001; 357: 425-431.
 31. Moller N, Jorgensen JO, Alberti KG, Flyvbjerg A, Schmitz O. Short-term effects of growth hormone on fuel oxidation and regional substrate metabolism in normal man. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70: 1179-1186.
 32. Kaplan W, Sunehag AL, Dao H, Haymond MW. Short-term effects of recombinant human growth hormone

- and feeding on gluconeogenesis in humans. *Metabolism* 2008; 57: 725-732.
33. Schwarz JM, Mulligan K, Lee J, Lo JC, Wen M, Noor MA, et al. Effects of recombinant human growth hormone on hepatic lipid and carbohydrate metabolism in HIV-infected patients with fat accumulation. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 942.
 34. Copeland KC, Nair KS. Acute growth hormone effects on amino acid and lipid metabolism. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78: 1040-1047.
 35. Nielsen S, Jorgensen JO, Hartmund T, Norrelund H, Nair KS, Christiansen JS, et al. Effects of lowering circulating free fatty acid levels on protein metabolism in adult growth hormone deficient patients. *Growth Horm IGF Res* 2002; 12: 425-433.
 36. Garibotto G. Muscle amino acid metabolism and the control of muscle protein turnover in patients with chronic renal failure. *Nutrition* 1999; 15: 145-155.
 37. Horber FF, Haymond MW. Human growth hormone prevents the protein catabolic side effects of prednisone in humans. *J Clin Invest* 1990; 86: 265-272.
 38. Cahill GF, Jr. Starvation in man. *N Engl J Med* 1970; 282: 668-675.
 39. Wheldon A, Savine RL, Sonksen PH, Holt RI. Exercising in the cold inhibits growth hormone secretion by reducing the rise in core body temperature. *Growth Horm IGF Res* 2006; 16: 125-131.
 40. Kanaley JA, Dall R, Moller N, Nielsen SC, Christiansen JS, Jensen MD, et al. Acute exposure to GH during exercise stimulates the turnover of free fatty acids in GH-deficient men. *J Appl Physiol* 2004; 96: 747-753.
 41. Takala J, Ruokonen E, Webster NR, Nielsen MS, Zandstra DF, Vundelinckx G, et al. Increased mortality associated with growth hormone treatment in critically ill adults. *N Engl J Med* 1999; 341: 785-792.
 42. McNurlan MA, Garlick PJ, Steigbigel RT, DeCristofaro KA, Frost RA, Lang CH, et al. Responsiveness of muscle protein synthesis to growth hormone administration in HIV-infected individuals declines with severity of disease. *J Clin Invest* 1997; 100: 2125-2132.
 43. Stockholm K, Gravholt CH, Laursen T, Jorgensen JO, Laurberg P, Andersen M, et al. Incidence of GH deficiency - a nationwide study. *Eur J Endocrinol* 2006; 155: 61-71.
 44. Molitch ME, Clemmons DR, Malozowski S, Merriam GR, Vance ML. Evaluation and treatment of adult growth hormone deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 1587-1609.
 45. Molitch ME. Nonfunctioning pituitary tumors and pituitary incidentalomas. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2008; 37: 151-171, xi.
 46. Little MD, Shalet SM, Beardwell CG, Ahmed SR, Applegate G, Sutton ML. Hypopituitarism following external radiotherapy for pituitary tumours in adults. *Q J Med* 1989; 70: 145-160.
 47. Schneider HJ, Kreitschmann-Andermahr I, Ghigo E, Stalla GK, Agha A. Hypothalamopituitary dysfunction following traumatic brain injury and aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review. *JAMA* 2007; 298: 1429-1438.
 48. van Coevorden A, Mockel J, Laurent E, Kerkhofs M, L'Hermitte-Baleriaux M, Decoster C, et al. Neuroendocrine rhythms and sleep in aging men. *Am J Physiol* 1991; 260: E651-661.
 49. Lissett CA, Shalet SM. The insulin-like growth factor-I generation test: peripheral responsiveness to growth hormone is not decreased with ageing. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003; 58: 238-245.
 50. Abs R, Feldt-Rasmussen U, Mattsson AF, Monson JP, Bengtsson BA, Goth MI, et al. Determinants of cardiovascular risk in 2589 hypopituitary GH-deficient adults - a KIMS database analysis. *Eur J Endocrinol* 2006; 155: 79-90.
 51. Christ ER, Carroll PV, Russell-Jones DL, Sonksen PH. The consequences of growth hormone deficiency in adulthood, and the effects of growth hormone replacement. *Schweiz Med Wochenschr* 1997; 127: 1440-1449.
 52. Mazzotti G, Bianchi A, Bonadonna S, Nuzzo M, Cimino V, Fusco A, et al. Increased prevalence of radiological spinal deformities in adult patients with GH deficiency: influence of GH replacement therapy. *J Bone Miner Res* 2006; 21: 520-528.
 53. Beshyah SA, Gelding SV, Andres C, Johnston DG, Gray IP. Beta-cell function in hypopituitary adults before and during growth hormone treatment. *Clin Sci (Lond)* 1995; 89: 321-328.
 54. Yuen KC, Frystyk J, White DK, Twickler TB, Koppeschaar HP, Harris PE, et al. Improvement in insulin sensitivity without concomitant changes in body composition and cardiovascular risk markers following fixed administration of a very low growth hormone (GH) dose in adults with severe GH deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005; 63: 428-436.
 55. 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: 363-370.
 56. Sathiavageeswaran M, Burman P, Lawrence D, Harris AG, Falletti MG, Maruff P, et al. Effects of GH on cognitive function in elderly patients with adult-onset GH deficiency: a placebo-controlled 12-month study. *Eur J Endocrinol* 2007; 156: 439-447.
 57. Thum T, Hoeber S, Froese S, Klink I, Stichtenoth DO, Galuppo P, et al. Age-dependent impairment of endothelial progenitor cells is corrected by growth-hormone-mediated increase of insulin-like growth-factor-1. *Circ Res* 2007; 100: 434-443.
 58. Li G, Del Rincon JP, Jahn LA, Wu Y, Gaylinn B, Thorner MO, et al. Growth hormone exerts acute vascular effects independent of systemic or muscle insulin-like growth factor I. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:

- 1379-1385.
59. **Andreassen M, Vestergaard H, Kristensen LO.** Concentrations of the acute phase reactants high-sensitive C-reactive protein and YKL-40 and of interleukin-6 before and after treatment in patients with acromegaly and growth hormone deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007; 67: 909-916.
60. **Devin JK, Blevins LS, Jr., Verity DK, Chen Q, Bloodworth JR, Jr., Covington J, et al.** Markedly impaired fibrinolytic balance contributes to cardiovascular risk in adults with growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 3633-3639.
61. **Colao A, Di Somma C, Savastano S, Rota F, Savarredi 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: 4414-4422.
62. **Bates AS, Evans AJ, Jones P, Clayton RN.** Assessment of GH status in adults with GH deficiency using serum growth hormone, serum insulin-like growth factor-I and urinary growth hormone excretion. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995; 42: 425-430.
63. **Clemons DR.** Value of insulin-like growth factor system markers in the assessment of growth hormone status. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2007; 36: 109-129.
64. **Hartman ML, Crowe BJ, Biller BM, Ho KK, Clemons DR, Chipman JJ.** Which patients do not require a GH stimulation test for the diagnosis of adult GH deficiency? *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 477-485.
65. **Glynn N, Agha A.** Diagnosing growth hormone deficiency in adults. *Int J Endocrinol* 2012; 2012: 972617.
66. **Lissett CA, Jonsson P, Monson JP, Shalet SM.** Determinants of IGF-I status in a large cohort of growth hormone-deficient (GHD) subjects: the role of timing of onset of GHD. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003; 59: 773-778.
67. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of adults with growth hormone deficiency: summary statement of the Growth Hormone Research Society Workshop on Adult Growth Hormone Deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 379-381.
68. **Biller BM, 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: 2067-2079.
69. **Finucane FM, Liew A, Thornton E, Rogers B, Tormey W, Agha A.** Clinical insights into the safety and utility of the insulin tolerance test (ITT) in the assessment of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008; 69: 603-607.
70. **Corneli G, Di Somma C, Baldelli R, Rovere S, Gasco V, Croce CG, et al.** The cut-off limits of the GH response to GH-releasing hormone-arginine test related to body mass index. *Eur J Endocrinol* 2005; 153: 257-264.
71. **Bushinsky DA, Gennari FJ.** Life-threatening hyperkalemia induced by arginine. *Ann Intern Med* 1978; 89: 632-634.
72. **Giovacchini G, Nicolas G, Freidank H, Mindt TL, Forrer F.** Effect of amino acid infusion on potassium serum levels in neuroendocrine tumour patients treated with targeted radiopeptide therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011; 38: 1675-1682.
73. **Darzy KH, Aimaretti G, Wieringa G, Gattamaneni HR, Ghigo E, Shalet SM.** The usefulness of the combined growth hormone (GH)-releasing hormone and arginine stimulation test in the diagnosis of radiation-induced GH deficiency is dependent on the post-irradiation time interval. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 95-102.
74. **Berg C, Meinel T, Lahner H, Yuece A, Mann K, Petersen S.** Diagnostic utility of the glucagon stimulation test in comparison to the insulin tolerance test in patients following pituitary surgery. *Eur J Endocrinol* 2010; 162: 477-482.
75. **Conceicao FL, da Costa e Silva A, Leal Costa AJ, Vaissman M.** Glucagon stimulation test for the diagnosis of GH deficiency in adults. *J Endocrinol Invest* 2003; 26: 1065-1070.
76. **Gomez JM, Espadero RM, Escobar-Jimenez F, Hawkins F, Pico A, Herrera-Pombo JL, et al.** Growth hormone release after glucagon as a reliable test of growth hormone assessment in adults. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002; 56: 329-334.
77. **Hoffman AR, Kuntze JE, Baptista J, Baum HB, Baumann GP, Biller BM, 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: 2048-2056.
78. **Baum HB, Biller BM, Finkelstein JS, Cannistraro KB, Oppenheim DS, Schoenfeld DA, et al.** Effects of physiologic growth hormone therapy on bone density and body composition in patients with adult-onset growth hormone deficiency. A randomized, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1996; 125: 883-890.
79. **Biller BM, Sesmilo G, Baum HB, 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: 970-976.
80. **Shalet SM, Shavrikova E, Cromer M, Child CJ, Keller E, Zapletalova J, et al.** Effect of growth hormone (GH) treatment on bone in postpubertal GH-deficient patients: a 2-year randomized, controlled, dose-ranging study. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 4124-4129.
81. **Svensson J, Bengtsson BA, Rosen T, Oden A, Johansson G.** Malignant disease and cardiovascular morbidity in hypopituitary adults with or without growth hormone replacement therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 3306-3312.
82. **Maison P, Griffin S, Nicoue-Beglah M, Haddad N,**

- Balkau B, Chanson P.** 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* 2004; 89: 2192-2199.
83. **Rosilio M, Blum WF, Edwards DJ, Shavrikova EP, Valle D, Lamberts SW, et al.** Long-term improvement of quality of life during growth hormone (GH) replacement therapy in adults with GH deficiency, as measured by questions on life satisfaction-hypopituitarism (QLS-H). *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 1684-1693.
84. **Hoybye C, Jonsson P, Monson JP, Koltowska-Haggstrom M, Hana V, Geffner M, et al.** Impact of the primary aetiology upon the clinical outcome of adults with childhood-onset GH deficiency. *Eur J Endocrinol* 2007; 157: 589-596.
85. **Kreitschmann-Andermahr I, Poll EM, Reineke A, Giltsbach JM, Brabant G, Buchfelder M, et al.** Growth hormone deficient patients after traumatic brain injury--baseline characteristics and benefits after growth hormone replacement--an analysis of the German KIMS database. *Growth Horm IGF Res* 2008; 18: 472-478.
86. **Baum HB, Katzenelson L, Sherman JC, Biller BM, Hayden DL, Schoenfeld DA, et al.** Effects of physiological growth hormone (GH) therapy on cognition and quality of life in patients with adult-onset GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 3184-3189.
87. **Murray RD, Skillicorn CJ, Howell SJ, Lissett CA, Rahim A, Smethurst LE, et al.** Influences on quality of life in GH deficient adults and their effect on response to treatment. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999; 51: 565-573.
88. **Hoffman AR, Strasburger CJ, Zagar A, Blum WF, Kehely A, Hartman ML.** Efficacy and tolerability of an individualized dosing regimen for adult growth hormone replacement therapy in comparison with fixed body weight-based dosing. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 3224-3233.
89. **Porretti S, Giavoli C, Ronchi C, Lombardi G, Zaccaria M, Valle D, et al.** Recombinant human GH replace-ment therapy and thyroid function in a large group of adult GH-deficient patients: when does L-T(4) therapy become mandatory? *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 2042-2045.
90. **Giavoli C, Libe R, Corbett S, Ferrante E, Lania A, Arosio M, et al.** Effect of recombinant human growth hormone (GH) replacement on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in adult GH-deficient patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 5397-5401.
91. **Svensson J, Fowelin J, Landin K, Bengtsson BA, Johansson JO.** Effects of seven years of GH-replacement therapy on insulin sensitivity in GH-deficient adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 2121-2127.
92. **Monson JP, Bengtsson BA, Abs R, Feldt-Rasmussen U, Wuster C.** Can growth hormone therapy cause diabetes? KIMS Strategic Committee. *Lancet* 2000; 355: 1728-1729.
93. **Bell J, Parker KI, Swinford RD, Hoffman AR, Maneatis T, Lippe B.** Long-term safety of recombinant human growth hormone in children. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 167-177.
94. **Fradkin JE, Mills JL, Schonberger LB, Wysowski DK, Thomson R, Durako SJ, et al.** Risk of leukemia after treatment with pituitary growth hormone. *JAMA* 1993; 270: 2829-2832.
95. **Lopez-Siguero J, Borras Perez MV, Balser S, Khan-Boluki J.** Long-term safety and efficacy of the recombinant human growth hormone Omnitrope(R) in the treatment of Spanish growth hormone deficient children: results of a phase III study. *Adv Ther* 2011; 28: 879-893.
96. **Swerdlow AJ, Higgins CD, Adlard P, Preece MA.** Risk of cancer in patients treated with human pituitary growth hormone in the UK, 1959-85: a cohort study. *Lancet* 2002; 360: 273-277.
97. **Ho KK.** 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: 695-700.